This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

+ *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.

+ *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.

+ *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.

+ *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse `http://books.google.com`

H 22.Ah.1894.1

Harvard University

Library of

The Medical School

and

The School of Public Health

The Gift of

à Mr le Prof Bowditch
Hommage de l'auteur

TRAVAUX DU LABORATOIRE

DE

Dr. H. P. Bowditch,
HARVARD MEDICAL SCHOOL
BOSTON, MASS.

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

DE

L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

DIRIGÉ PAR

J.-L. PREVOST
PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

(Avec la collaboration du Docteur P. BINET, privat-docent)

I

ANNÉE 1893

GENÈVE
GEORG & Cie, LIBRAIRES-ÉDITEURS
Librairie de l'Université
1894

72)

HARVARD UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH
LIBRARY

A 22.Ah.1894.1

IMPRIMERIE AUBERT-SCHUCHARDT

AVANT-PROPOS

Le présent volume est la réunion des travaux effectués pendant l'année 1893 dans le laboratoire de thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève, que je dirige avec le précieux concours de mon collaborateur le Dr P. Binet. On verra quelle large part M. P. Binet a prise dans cette publication.

La création cette année d'un laboratoire officiellement consacré à la Thérapeutique expérimentale nous a semblé une occasion propice pour le début de cette publication.

Jusqu'à présent aucun laboratoire n'était officiellement attaché à la chaire de Thérapeutique de l'Université de Genève ; mais grâce à la construction de l'Institut pathologique, la place ne manquant plus dans l'École de médecine, l'État a pu doter cette chaire d'un laboratoire destiné soit aux démonstrations, soit aux recherches spéciales de pharmacologie expérimentale, en comblant ainsi une fâcheuse lacune pour l'enseignement.

Depuis la création de l'École de Médecine, j'avais néanmoins suppléer à cette absence de laboratoire officiel grâce à bligeance de mon collègue M. le Prof. Zahn, qui m'offrit ıdant plusieurs années l'hospitalité.

Lorsque fut construite l'École de Chimie M. le Prof. Denys Monnier voulut bien me confier un local qui me servit jusqu'à ce jour de laboratoire.

Avant la création de l'École de Médecine mon excellent maître M. le Prof. Is. Mayor en mettant à ma disposition le laboratoire de physiologie qu'il possédait dans les bâtiments de l'Université comme annexe des laboratoires de M. le Prof. Vogt me permit de poursuivre des recherches expérimentales plus commodément que dans un fort modeste laboratoire particulier que j'avais précédemment installé à Genève avec mon regretté collaborateur Augustus Waller. Je suis heureux de pouvoir remercier ici ces excellents collègues de l'obligeance avec laquelle ils ont ainsi facilité mes recherches.

Je réunis en tête de cette publication la liste des travaux expérimentaux qui ont été élaborés dans ces divers laboratoires soit par moi-même soit par plusieurs collaborateurs et élèves.

Le volume de cette année fait suite à cette première série qui se trouve disséminée dans diverses publications périodiques. Il pourra, je l'espère, être suivi tous les ans ou tous les deux ans de volumes analogues, résumant les travaux qui seront élaborés dans un laboratoire dont l'installation est plus parfaite que celle des locaux dont j'ai pu disposer jusqu'à ce jour.

Je dois mes remerciements au Conseil d'État et en particulier à M. le Président du Département de l'Instruction publique qui par la création de ce nouveau laboratoire comblent une lacune qui existait dans l'enseignement des sciences médicales et favorisent le développement à Genève de la thérapeutique expérimentale.

Genève, Avril 1894. J.-L. Prevost.

TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX

FAITS A GENÈVE

PAR J.-L. PREVOST, SES COLLABORATEURS ET SES ÉLÈVES

antérieurement à la publication du présent volume

J.-L. PREVOST. Note relative aux fonctions des nerfs de la première paire. *Arch. des sciences physiques et naturelles.* Genève 1869.

J.-L. PREVOST et A. WALLER père. Étude relative aux nerfs sensitifs qui président aux phénomènes réflexes de la déglutition. *Arch. de phys. norm. et path.* Paris 1870.

— Id. Note à l'Académie des sciences. Paris 1869.

J.-L. PREVOST. Note on the physiological effects of Anesthetics. *The Practitioner.* London 1871.

— Même sujet. *Gaz. hebd. de Paris.* 1871.

J.-L. PREVOST. Régénération comparative des nerfs comprimés entre les mors d'une pince et des nerfs sectionnés. *C. R. et Mém. de la Soc. de Biologie.* Paris, année 1871.

J.-L. PREVOST. Observations relatives aux causes des premières respirations du fœtus. *C. R. et Mém. de la Soc. de Biol.* Paris, année 1871.

J.-L. PREVOST et A. WALLER. Régénération des nerfs chez les animaux paraplégiques. *C. R. et Mém. de la Soc. de Biol.* Paris, année 1871.

J.-L. PREVOST et A. WALLER. Contraction des vaso-moteurs du cerveau. *C. R. et Mém. de la Soc. de Biol.* Paris, année 1871.

J.-L. PREVOST. Atrophie musculaire produite expérimentalement par ésion de la moelle. *C. R. et Mém. de la Soc. de Biol.* Paris année 1872.

L. PREVOST. Sur la distribution de la corde du tympan. *C. R. de l'Ac. des Sciences.* Paris 1872.

J.-L. Prevost. Nouvelles expériences relatives aux fonctions gustatives du nerf lingual. *Arch. de phys. norm. et path.* Paris 1873.

J.-L. Prevost et D. Monnier. Action physiologique de la muscarine. *C. R. et Mém. de la Soc. de Biol.* Paris, année 1874, et *C. R. de l'Acad. des Sciences* et *Arch. de phys. norm. et path.* Paris 1874.

J.-L. Prevost. Note relative à l'action de la muscarine sur les sécrétions pancréatique, biliaire, urinaire. *C. R. de l'Acad. des Sciences.* Paris 1874.

J.-L. Prevost. Les Anesthésiques. *Arch. des sciences phys. et nat.* Genève 1875.

J.-L. Prevost. Antagonisme physiologique. Mémoire lu au Congrès international des sciences médicales. *Comptes rendus du Congrès de Genève* 1877 et *Arch. de phys. norm. et path.* Paris 1877.

J.-L. Prevost. Note relative à l'antagonisme mutuel de l'atropine et de la muscarine. *C. R. de l'Acad. des Sciences.* Paris 1877.

J.-L. Prevost. Recherches relatives à l'action physiologique du bromhydrate de conine. *Arch. de phys. norm. et path.* Paris 1880, et *Note à l'Acad. des Sciences.* Paris 1879.

J.-L. Prevost. Contribution à l'étude des phénomènes nommés réflexes tendineux. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1881.

J.-L. Prevost et A. Waller fils. Même sujet, nouvelles expériences. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1881.

J.-L. Prevost. Expériences relatives à l'élongation des nerfs et aux névrites. *Rev. méd. de la Suisse romande.* Genève 1881.

J.-L. Prevost (avec la collaboration de M. Éternod et de M. Frutiger). Étude expérimentale relative à l'intoxication par le mercure. Son action sur l'intestin. Calcification des reins parallèle à la décalcification des os. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1882 et 1883.

J.-L. Prevost et G. Frutiger. Calcification des reins parallèle à la décalcification des os dans l'intoxication par le sublimé corrosif Augmentation de la proportion des parties minérales d'un tibia consécutive à la désarticulation de l'autre tibia. *C. R. de l'Acad. des Sciences.* Paris 1883.

J.-L. Prevost. Pharmacologie du muguet (convallaria, Maïalis). *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1883.

J.-L. Prevost. Le groupe pharmacologique de la digitaline. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1883.

J.-L. Prevost. Note relative à l'action physiologique de la paraldéhyde. Mémoire lu au Congrès des sciences médicales de Copenhague. *Mém. du Congrès de Copenhague* et *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1884.

P. Binet. Étude sur la polyurie de la convalescence des maladies aiguës. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1885.

J.-L. Prevost. Des paralysies radiculaires. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1886.

J.-L. Prevost. Les névrites périphériques dans le tabes dorsalis. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1886.

J.-L. Prevost et P. Binet. Cas de coma diabétique chez un enfant. Quelques expériences de physiologie pathologique. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1887.

J.-L. Prevost et P. Binet. Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique du cytisus laburnum. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1887, et *C. R. de l'Acad. des Sciences.* Paris 1887.

J.-L. Prevost. Le strophantus. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1887.

J.-L. Prevost et P. Binet. Recherches expérimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire et à leur élimination par cette sécrétion. *Revue méd de la Suisse romande.* Genève 1888.

J.-L. Prevost et P. Binet. Note relative à l'action physiologique du nitrate de cytisine. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1888.

J.-L. Prevost et P. Binet. Recherches expérimentales sur l'intoxication saturnine. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1889.

P. Binet. Recherches physiologiques sur quelques anilides. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1889.

L. Prevost. Note relative à l'engouement pour les nouveaux remèdes. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1890.

L. Prevost et P. Binet. Action de l'iode et des iodures sur la pression artérielle. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1890.

P. Binet. La pression artérielle dans les maladies et ses indications thérapeutiques. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1890.

P. Binet. Notes d'urologie clinique infantile. *Revue méd. de la Suisse romande* Genève 1890.

J.-L. Prevost et P. Binet. Recherches physiologiques sur l'extrait éthéré de fougère mâle. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1891.

P. Binet. Influence de l'intoxication mercurielle aiguë sur l'élimination de l'acide phosphorique et du calcium. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1891.

P. Binet. Recherches sur une substance thermogène de l'urine. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1891, et *C. R. de l'Acad. des Sciences.* Paris 1891.

P. Binet. La glycosurie à l'état normal et dans quelques états pathologiques étudiée particulièrement chez l'enfant. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1892.

P. Binet. Recherches comparatives sur l'action physiologique des métaux alcalins et alcalino-terreux. *Revue méd. de la Suisse romande.* Genève 1892, et *C. R. de l'Acad. des Sciences.* Paris 1892.

THÈSES INAUGURALES

David. Contribution à l'étude physiologique du chlorhydrate d'apomorphine. *Thèse inaugurale* de Zurich. Lausanne 1875.

Id. Note à l'Académie des Siences de Paris. 1874.

Ch. Roy. Recherches sur quelques purgatifs. *Thèse inaugurale.* Genève 1878.

A. Kohler. Recherches sur quelques diurétiques. *Thèse inaugurale.* Genève 1878.

Ch. Saloz. Contribution à l'étude clinique et expérimentale du phénomène respiratoire de Cheyne-Stokes. *Thèse inaugurale.* Genève 1881.

L. Winzenried. Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique de la brucine. *Thèse inaugurale.* Genève 1882.

Communiqué par J.-L. Prevost à la Société de Biologie de Paris 1882.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1893.

RECHERCHES SUR L'ÉLIMINATION

DE

QUELQUES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

DANS

L'AIR DE L'EXPIRATION

Par le Dr Paul BINET
privat-docent à l'Université de Genève.

Les poumons sont une voie importante d'élimination pour les gaz. On sait que, dans les conditions physiologiques, il s'élimine par cette voie environ 450 litres par jour d'acide carbonique, plus d'un demi-litre d'azote, 330 gr. de vapeur d'eau, d'après les travaux de Regnault et Reiset confirmés depuis par plusieurs observateurs. On a signalé, en outre, dans l'air de l'expiration, des corps volatils mal déterminés pouvant communiquer à l'haleine une odeur particulière, particulièrement chez les constipés, les hypocondriaques (Du Bois-Reymond)[1], des substances toxiques contribuant à la viciation des espaces confinés (Brown-Sequard et d'Arsonval[2], Jessen[3]), des traces d'ammoniaque (Davy, Loosen), d'hydrogène sulfuré, de carbures d'hydrogène, d'acides gras volatils, etc. Certaines substances alimentaires communiquent à l'haleine leur odeur spéciale, telles que l'oignon, l'ail, ou des parfums comme le musc. Sous l'influence de l'excitation ou de la colère, l'haleine exhale, chez plusieurs animaux, une odeur alliacée ou musquée.

A l'état pathologique, on connaît l'élimination de l'ammo-

Du Bois-Reymond, *Archiv. f. Physiol.*, 1886.
Brown-Sequard et d'Arsonval. *Soc. de Biol.*
Jessen. *Archiv. f. Hygiène*, 1890.

niaque dans quelques formes d'urémie, de l'acétone dans le coma diabétique.

Plusieurs substances volatiles ingérées dans un but thérapeutique passent dans l'air de l'expiration. Mais pour beaucoup d'entre elles, l'élimination appréciée seulement par l'odeur de l'haleine est restée douteuse ou contestable. Nous nous sommes proposé de rechercher par des méthodes directes, en les caractérisant par des réactions chimiques, les substances volatilisables que nous supposions pouvoir passer dans l'air de l'expiration.

Nous avons utilisé pour ces expériences l'appareil connu en physiologie sous le nom de soupape de W. Müller[1]. Il se compose de deux flacons ; dans l'un passe l'air inspiré, dans l'autre l'air expiré; ces flacons sont reliés entre eux par des tubes disposés de façon à régler la direction du courant d'air, et au museau de l'animal par un tuyau de caoutchouc aboutissant à une muselière hermétique. En plaçant dans le flacon où vient barboter l'air expiré des réactifs appropriés, on peut déceler le passage du corps dont on recherche l'élimination. Dans d'autres cas, l'air barbote dans de l'eau dont on isole ensuite la substance pour la caractériser. La première méthode est préférable toutes les fois qu'elle est possible, car, dans la seconde, on s'expose à entraîner par le courant d'air la substance cherchée. En tout cas, l'eau doit être fréquemment renouvelée; on aurait d'autant moins de chance de réussir que le corps est plus volatilisable et moins soluble dans l'eau.

L'animal dont nous nous sommes le plus habituellement servi pour ces expériences a été le lapin; dans quelques cas nous avons employé le chat.

Hydrogène sulfuré

Cl. Bernard a démontré l'élimination pulmonaire de ce gaz, lorsqu'on injecte dans les veines une solution aqueuse saturée. Si l'injection est faite lentement, par petites portions successives, aucun symptôme d'empoisonnement ne se manifeste; le gaz toxique est éliminé par le poumon comme on peut le constater à l'aide d'un papier imprégné d'acétate de plo

[1] On trouvera une figure représentant cet appareil dans : Beaunis, *Tra de physiologie*, 3e édit., t. II, p. 128.

et placé devant les narines. Au contraire, une petite quantité introduite dans le sang artériel détermine rapidement la mort.

La méthode de Bergeon pour le traitement des affections des poumons, particulièrement de la tuberculose, au moyen d'injections rectales gazeuses est venue donner un regain d'actualité à la question de l'élimination pulmonaire de l'hydrogène sulfuré.

Peyron[1] décèle chez le chien la présence de ce gaz dans l'air expiré immédiatement après l'injection rectale d'une solution saturée, à dose toxique.

Flint et Grauer[2] déclarent au contraire que l'hydrogène sulfuré introduit dans le rectum ou sous la peau n'est en général pas éliminé par le poumon, ou s'il en passe quelque peu, la quantité est extrêmement minime.

Utchinsky[3] a constaté une élimination immédiate, mais de courte durée et très faible, d'hydrogène sulfuré après l'injection rectale, péritonéale ou intra-veineuse, d'une solution aqueuse de ce gaz chez le lapin. La quantité était si faible qu'elle échappait à toute évaluation.

Dans nos expériences, nous avons toujours trouvé une élimination de l'hydrogène sulfuré par la respiration, que le gaz ait été introduit en solution aqueuse dans le rectum ou dans l'estomac, même à dose non toxique. Mais cette élimination se fait immédiatement après l'injection et dure fort peu de temps; elle est excessivement rapide et pourrait échapper à l'observateur si on tardait à la chercher. C'est peut-être pour cela qu'elle a pu être contestée. La quantité éliminée par le poumon nous a paru très faible, étant donnée la teinte peu foncée prise par la solution d'acétate de plomb dans laquelle nous faisions barboter l'air expiré. Il s'agit de simples traces, ne représentant qu'une fraction infime du gaz injecté. Nos expériences concordent absolument à cet égard avec celles de Utchinsky. Il faut, en outre, pour avoir une élimination appréciable, se rapprocher des doses toxiques.

Pour déceler l'hydrogène sulfuré, nous avons fait barboter l'air expiré dans une solution très étendue d'acétate de plomb.

Le *Sulfure de carbone* a été employé il y a quelques années

[1] Peyron, *Soc. de biol.*, 20 nov. 1886.
[2] Flint et Grauer, *Medical News*. déc. 1887.
[3] Utchinsky, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, XVII. p. 221.

comme désinfectant intestinal et dans le traitement des affections des voies respiratoires (Dujardin-Beaumetz[1]). Les malades auxquels on administre ce remède présentent une haleine dont l'odeur indique nettement l'élimination pulmonaire de ce corps[2]. Une partie passe dans les urines et probablement aussi à travers la peau ; on en a signalé dans la sueur.

Des *essences sulfurées*, telles que celles d'ail et de moutarde paraissent également passer en partie dans l'air de l'expiration auquel elles communiquent leur odeur spéciale.

Exp. I. — Lapin adulte.

Hydrogène sulfuré. Dose toxique. Elimination pulmonaire. Mort.

17 février 1893. 4 h. 30. *Injection rectale d'une solution aqueuse saturée de H^2S ;* on injecte 12 cc. environ. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau blanchie par le sous-acétate de plomb. Très rapidement après le lavement, au bout de une ou deux minutes, la teinte laiteuse du liquide dans lequel barbote l'air vire au gris, puis au brun ; l'animal est pris de convulsions, On arrête l'expérience, les convulsions se répètent, l'animal tombe dans le coma et meurt par arrêt du cœur avec une respiration suspirieuse, entrecoupée. On pratique en vain la respiration artificielle. A l'autopsie, sang noir, asphyxique, qui se réoxyde aisément à l'air.

Pas de raie dans le rouge due à l'hydrogène sulfuré. On obtient aisément cette raie *in vitro*, en faisant agir directement sur le sang une solution de H^2S.

Exp. II. — Lapin adulte.

Hydrogène sulfuré. Injections stomacales. Elimination pulmonaire.

26 nov. 1892. 3 h. 22. *Injection stomacale de 10 cent. cubes d'une solution aqueuse saturée d'hydrogène sulfuré ;* on y ajoute 20 cent. cubes d'eau et l'on fait encore une injection d'eau pour lavage.

On procède immédiatement au barbotage dans une solution d'acétate de plomb ; il se produit rapidement une opalescence laiteuse par précipitation de carbonate de plomb, puis deux minutes environ après l'injection, le liquide opalescent vire au gris, puis au brun très clair (café au lait).

3 h. 25. On suspend l'expérience. On lave l'appareil et on change la solution plombique.

3 h. 28. On recommence à faire barboter l'air de l'expiration. Opalescence laiteuse, pas de coloration grisâtre ou brune. L'élimination est déjà terminée.

[1] Voir Sapelier, *Thèse Paris 1885*, et Lecomte, *Thèse Paris 1887*.

[2] On pourrait le caractériser en faisant barboter l'air expiré dans la queur de Fehling ou mieux dans le réactif bismuthique de Nylander. I sulfure de carbone les précipite en brun noir. Il faudrait éviter le caou chouc dans l'appareil.

3 h. 50. Après repos, *on injecte dans l'estomac 5 cent. cubes* de la même solution d'hydrogène sulfuré avec 20 cent. cubes d'eau et suivie d'une injection d'eau comme lavage.

Pas de teinte grisâtre dans la solution plombique opalescente où barbotte l'air de l'expiration. Cette dose, moitié plus faible que la première, est donc insuffisante pour donner lieu à une élimination pulmonaire.

Exp. III. — Lapin adulte.

Hydrogène sulfuré. Injections rectales. Élimination pulmonaire.

13 nov. 3 h. 50. On fait barboter l'air d'expiration dans de l'eau chargée d'acétate de plomb. Trouble laiteux par dépôt de carbonate de plomb.

Injection rectale de 5 cent. cubes d'une solution aqueuse saturée d'hydrogène sulfuré.

4 h. Pas de coloration de la solution laiteuse plombique.

4 h. 4. *Injection rectale de 10 cent. cubes* de solution saturée d'hydrogène sulfuré.

4 h. 7. Quelques convulsions. La solution blanche opalescente devient grisâtre, puis vire peu à peu au brun clair, très pâle.

4 h. 10. On lave l'appareil, on change le liquide plombique.

4 h. 14. On recommence le barbotage. L'élimination est terminée; pas de coloration.

4 h. 20. *Injection rectale de 5 cent. cubes* de solution aqueuse d'hydrogène sulfuré.

Pas de changement de coloration.

4 h. 30. *Injection rectale de 10 cent. cubes* de la solution d'hydrogène sulfuré.

Pas de changement. Il y a eu probablement une perte. L'animal garde difficilement l'injection.

4 h. 40. *Injection rectale de 12 cent. cubes* étendue de 12 cent. cubes d'eau.

4 h. 44. La solution vire peu à peu au brunâtre très clair, plus clair que la première fois.

Pas d'accidents. Une partie de l'injection a probablement été rendue. La teinte brunâtre quoique nette est extrêmement faible.

5 h. On fait respirer pendant quelques minutes l'animal sur un papier à l'acétate de plomb, pas de coloration. L'élimination est terminée. Elle ne paraît pas avoir été augmentée par l'injection de doses successives; le contraire a plutôt été observé.

Ammoniaque, triméthylamine.

Ammoniaque. — Davy a signalé dans l'air expiré des traces d'ammoniaque. On a supposé que cette substance pouvait provenir de la décomposition des substances alimentaires dans la

cavité buccale; mais, d'après Lossen[1], on la retrouve dans l'air de la trachée et la quantité totale d'ammoniaque exhalée en 24 heures serait d'environ un centigr. Wiederhold aurait en outre pu déceler la présence de quelques sels ammoniacaux, chlorhydrate et urate; ce résultat a été contesté.

A l'état pathologique, notamment dans certaines formes d'urémie (Frerichs), il se fait parfois une élimination assez forte pour communiquer à l'haleine une odeur ammoniacale et donner des vapeurs blanches, si l'on place devant la bouche du malade une baguette trempée dans l'acide chlorhydrique. Un procédé qui nous a souvent bien réussi pour constater la présence de l'ammoniaque, consiste à faire respirer le malade pendant quelques minutes contre une plaque de verre sur laquelle on a déposé une goutte d'acide chlorhydrique étendu; on évapore doucement et on reconnaît aisément au microscope les cristaux arborescents du chlorhydrate d'ammoniaque. D'après Schottin[2], la présence de l'ammoniaque que l'on rencontre dans un grand nombre de maladies graves, complètement étrangères à l'urémie, serait due à la décomposition putride des sécrétions buccales et des détritus alimentaires chez des malades qui respirent la bouche ouverte et qui en raison de leur état ne prennent aucun soin de leurs dents et de leur bouche.

L'élimination pulmonaire des sels ammoniacaux ingérés dans un but thérapeutique est contestable. Admise par Rabuteau, elle est niée par Bœhm et Lange[3], Schiffer[4]; d'après Husemann[5], elle est inconstante, exceptionnelle et dépend de conditions mal déterminées, variables. Chez le lapin, Husemann ne l'a jamais constatée après absorption de chlorhydrate d'ammoniaque; avec le carbonate d'ammoniaque, deux fois sur cinq expériences, il a vu brunir un papier de curcuma placé au-devant des narines.

Schiffer, après injection intraveineuse de 0.02 de carbonate d'ammoniaque, n'a retrouvé pendant l'heure suivante qu'une trace douteuse dans l'air de l'expiration.

Selon Mitscherlich, l'ingestion du chlorhydrate d'ammoniaque aurait pour conséquence d'augmenter et de fluidifier le

[1] H. Lossen. *Zeitschr. f. Biologie*, T. I. 1865.
[2] Schottin. *Archiv. f. physiol. Heilk.*, 1853.
[3] Bœhm et Lange. *Archiv. f. experim. Path. u. Pharm.*, II. p. 364.
[4] Schiffer. *Berlin klin. Wochensch.*, 1872. n° 42.
[5] Husemann. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, VI. p. 73.

mucus bronchique. Il serait à recommander comme expectorant dans le traitement des maladies des voies respiratoires.

Le résultat de nos expériences peut être considéré comme négatif. En injectant soit sous la peau, soit dans les veines, soit dans le rectum du carbonate ou du chlorhydrate d'ammoniaque à doses même toxiques nous n'avons constaté qu'une élimination pulmonaire nulle ou douteuse.

Pour rechercher l'ammoniaque nous avons fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure dans laquelle nous ajoutions de temps en temps quelques gouttes de réactif de Nessler[1]. Ce réactif extrêmement sensible tantôt n'a pas changé la couleur de l'eau dans laquelle barbotait l'air de l'expiration, tantôt n'a produit qu'une teinte douteuse, d'un jaune très pâle.

Nous avons également cherché à isoler par distillation l'ammoniaque qui pouvait exister dans l'eau où avait barboté l'air de l'expiration. Le résultat a été également négatif.

Triméthylamine. — L'haleine de certains malades présente parfois une odeur de saumure qui pourrait être due à des traces de triméthylamine soit dans l'air expiré lui-même, soit comme conséquence des fermentations buccales.

La triméthylamine peu employée actuellement en thérapeutique a joui d'une certaine vogue il y a quelques années dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (Awenarius). C'est un liquide huileux, alcalin, très volatil, doué d'une forte odeur ammoniacale de saumure de hareng ou de poisson pourri; elle forme avec les acides des sels cristallisables.

Nous avons vu que l'élimination pulmonaire du carbonate d'ammoniaque, même introduit à dose toxique, était nulle ou douteuse. Il était intéressant de chercher s'il en était de même pour une ammoniaque composée comme la triméthylamine qui, comme on le sait, résulte de la substitution des trois H de l'ammoniaque par le radical méthyle CH^3, soit $N(CH^3)^3$; elle est isomère de la propylamine avec laquelle elle a été souvent confondue.

D'après Huseman[2], tandis que l'élimination pulmonaire de

[1] Le réactif de Nessler s'obtient en dissolvant jusqu'à refus de l'iodure mercurique dans une dissolution d'iodure de potassium et en ajoutant au mélange une solution de potasse caustique. L'ammoniaque le précipite en brun; les plus faibles traces le font virer au jaune brun.

[2] Husemann. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.* VI, p. 73.

l'ammoniaque chez le lapin serait exceptionnelle, contingente, celle de la triméthylamine au contraire serait constante et pourrait être aisément reconnue par l'odeur de l'haleine ou en plaçant au-devant des narines de l'animal un papier de curcuma, qui brunit bientôt sous l'influence des effluves alcalines.

Nos expériences, variées de diverses manières, ne nous ont pas permis de reconnaître d'une façon aussi évidente cette élimination pulmonaire de la triméthylamine. Nous nous sommes servi soit d'une solution de triméthylamine pure et récemment préparée, soit de chlorhydrate de triméthylamine chimiquement pur. L'injection a été faite sous la peau, dans l'estomac ou dans les veines; or dans aucun cas, nous n'avons pu constater une élimination assez nette pour que l'haleine exhalât une odeur de triméthylamine ou que le papier de curcuma placé devant les narines fût impressionné, comme dans les expériences de Husemann. Bien plus, en faisant barboter l'air de l'expiration dans de l'eau, cette eau est restée inodore, neutre; un papier de curcuma qui y était laissé, n'a pas changé de couleur, le réactif Nessler n'y produisait aucun trouble. En soumettant cette eau à la distillation et en recueillant les premières portions, nous avons obtenu un liquide qui donnait parfois un très léger louche jaunâtre avec le réactif de Nessler, mais qui d'autre part n'impressionnait pas le papier de curcuma et n'exhalait en aucune façon l'odeur si pénétrante de la triméthylamine. Tout au plus peut-on dire qu'il s'agissait de faibles traces de triméthylamine ou de quelque autre corps ammoniacal.

On remarquera la faible toxicité des sels purs de triméthylamine[1], comparés aux sels ammoniacaux. Dans une expérience comparative faite sur un cobaye de 235 gr., nous avons pu injecter sous la peau en trois fois 2 gr. de chlorhydrate de triméthylamine dissous dans 3 cc. eau, sans amener d'accidents, sauf un peu d'agitation; tandis que le lendemain, la mort survint très rapidement avec de violentes convulsions après une injection sous-cutanée de 0.15 seulement de chlorhydrate d'ammoniaque. Chez le lapin, nous avons pu injecter des doses ex-

[1] Le chlorhydrate de triméthylamine employé dans ces expériences, nous a été remis par M. le prof. Græbe et avait été préparé dans son laboratoire. D'autre part, la triméthylamine pure dont nous nous sommes serv provenait directement de chez Merck et avait été tout récemment préparée Les produits que l'on trouve dans le commerce sont souvent altérés ou souillés de sels ammoniacaux.

trêmement élevées de triméthylamine pure sans observer de phénomènes toxiques, jusqu'à 17 grammes dans l'expérience VIII.

Exp. IV. — Lapin gris.

Carbonate d'ammoniaque. Injection rectale. Pas d'élimination pulmonaire.

21 oct. 3 h. 15. On fait barboter l'air d'expiration dans de l'eau pure.

3 h. 30. L'addition de réactif Nessler ne décèle dans cette eau aucune trace d'ammoniaque.

Injection rectale de 0.50 *carbonate d'ammoniaque* dans 6 cent. cubes d'eau. On comprime l'anus pour éviter une selle. Le lavement est gardé ; pas d'accidents.

4 h. Rien dans l'eau de barbotage avec le réactif Nessler.

4 h. 30. Même examen négatif.

5 h. Même examen négatif. Animal bien portant. Le barbotage a continué sans interruption, sauf pour pratiquer les examens.

Injections sous-cutanées de chlorhydrate d'ammoniaque. Dose toxique. Traces douteuses dans l'air expiré.

22 oct. 3 h. 15 à 3. h.30. Barbotage. Rien avec le réactif de Nessler.

3 h. 30. Injection sous-cutanée de 0.15 *chlorhydr. amm.* Quelques convulsions.

3 h. 40. Nouvelle injection de 0.20 *chlorhydr. d'amm.* Quelques convulsions. Respiration accélérée.

3 h. 45. Injection sous-cutanée de 0.15 *chlorhydr. amm.*

3 h. 50. Injection de 8. 10 *chlorhydr amm.*

3 h. 55. Animal agité. Examen de l'eau négatif en ajoutant du réactif de Nessler.

On recommence immédiatement le barbotage.

4 h. 5. Injection de 0.20 *chlorhydr. amm.*

4 h. 10. Injection de 0.20 *chlorhydr. amm.*

L'animal a reçu en tout 1 *gr. de chlorhydr. d'amm.*

4 h. 30. Pas de teinte évidente avec le réactif de Nessler.

Convulsions cloniques se répétant par crises. On interrompt le barbotage à cause du danger et on le reprend dans les périodes de calme.

4 h. 35. Violente crise tétanique. Animal flasque, puis comateux, respiration stertoreuse, suspirieuse. Nouvelle crise tétanique, puis coma. Pendant le coma on pratique le barbotage par intervalles.

5 h. 50. Le liquide additionné de réactif de Nessler présente une teinte très faiblement jaunâtre. On change l'eau de l'appareil et on fait de nouveau barboter l'air par intervalles. L'animal est toujours dans le coma avec une respiration spasmodique, suspirieuse; l'inspiration se fait en plusieurs temps. Il réagit à peine au pincement.

[illegible] h. 20. Teinte très faiblement jaunâtre après addition de réactif Nessler,

d'une coloration douteuse. Animal toujours plongé dans le coma. Trouvé mort le lendemain.

Exp. V. — Lapin adulte.

Carbonate d'ammoniaque. Injections rectales. Pas d'élimination pulmonaire.

26 octobre 1892. *Injection rectale de* 0.60 *carbonate d'ammoniaque* dans 8 cc. eau.

On fait barboter l'air d'expiration dans de l'eau pure.

3 h. 50. L'addition du réactif de Nessler ne produit pas de coloration bien manifeste, une teinte jaunâtre à peine appréciable.

3 h. 55. *Injection rectale de* 0.30 *carbonate amm.*

4 h. 20. On ajoute du réactif Nessler.

Avec les premières expirations le liquide prend une teinte jaune paille qui augmente peu à peu, tout en restant très pâle.

4 h. 30. On change l'eau. On remplace par de l'eau pure additionnée de réactif Nessler. Pas de changement bien évident avec les premières expirations.

4 h. 35. L'animal s'agite. Crise de débattement.

4 h. 40. On remet dans le même liquide du réactif de Nessler : pas de coloration bien évidente.

4 h. 45. Le liquide présente une teinte d'un jaune très pâle, à peine appréciable, douteuse,

4 h. 50. On remet du réactif sans changement notable.

5 h. La coloration très faiblement jaunâtre du liquide peut être considérée comme douteuse.

On arrête l'expérience. Une goutte d'ammoniaque placée dans l'embout de caoutchouc sur un petit tampon de coton sur lequel on fait passer l'air, fait virer rapidement le liquide.

27 oct. 3 h. 30. *Injection rectale de* 0.40 *carbonate ammoniaque* dans 4 cc. eau.

Barbotage de l'air expiré dans eau pure. L'appareil a été très rigoureusement nettoyé.

3 h. 40. *Injection rectale de* 0.40 *dans* 4 *cc. d'eau.*

3 h. 55. Pas de modification du liquide avec réactif Nessler.

4 h. *Injection rectale de* 0.40 dans 4 cc. eau.

Une partie des précédents lavements a été rendue.

4 h. 5. Crise de convulsions tétaniques, suivie de coma.

Pas de modification de teinte du liquide. On continue le barbotage par intermittences, en ajoutant de temps en temps un peu de réactif.

L'animal reste plongé dans le coma ; respiration suspireuse. Pupilles légèrement dilatée. Cornées peu sensibles.

4 h. 15. Nouvelle crise tétanique. Puis reprise du coma.

4 h. 30. Pas de teinte appréciable du liquide qui a l'aspect d'une e a un peu salie, mais ne présente pas de coloration nettement jaunâtre.

4 h. 45. On change le liquide, on ajoute du réactif Nessler. On fait barboter l'air pendant une vingtaine d'expirations. Le liquide reste limpide et incolore.

4 h. 50. La respiration devient plus régulière. L'animal semble sortir du coma.

5 h. L'animal commence à bouger un peu ; puis bientôt il se relève. Il est encore très faible.

5 h. 10. On cesse l'expérience. L'animal peut marcher en trébuchant.

Le liquide additionné de réactif Nessler ne présente pas de teinte appréciable et conserve sa limpidité, même après une nouvelle série d'expirations.

Un essai comparatif fait ensuite en humectant légèrement d'ammoniaque l'intérieur de la muselière montre que le liquide pouvait aisément se colorer.

Exp. VI. — Lapin adulte (2050 gr.).

Carbonate d'ammoniaque. Injections sous-cutanées. Très faibles traces dans l'air expiré.

28 déc. 1892. Injections sous-cutanées de *carbonate ammoniaque* en 4 fois.

3 h. 45. Injection de 0.50. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure.

4 h. Injection de 0.50. On change l'eau.

4 h. 30. » 1 gr. » »

5 h. » 1 gr. » »

5 h. 10. Respiration entrecoupée. Type Cheyne-Stokes.

5 h. 15. Crises convulsives alternant avec du coma.

5 h. 30. On cesse l'expérience. Coma ; crises tétaniques avec cris ; respiration suspirieuse.

6 h. Animal agonisant.

Trouvé mort le lendemain.

On distille les eaux dans lesquelles a barboté l'air de l'expiration avec un peu de soude. On recueille les premières portions :

Odeur non ammoniacale. Rien au papier de tournesol, ni à celui de curcuma.

Avec le réactif de Nessler : louche à peine appréciable avec reflet jaune à la surface du liquide. Un examen comparatif avec de l'eau ordinaire ne donne ni ce louche, ni ce reflet jaune.

A l'autopsie : pas de méthémoglobine. Urines limpides, ambrées, légèrement albumineuses, fortement sucrées. Rien dans les viscères.

Exp. VII. — Chat ; gros matou adulte.

Carbonate d'ammoniaque. Injections intraveineuses. Pas d'élimination pulmonaire.

1 nov. 1892. 4 h. 15. L'animal est fixé sur le dos, éthérisé. On place

une canule dans la trachée et une canule d'injection dans la veine crurale droite.

Injection intraveineuse *d'une solution de carbonate d'ammoniaque* à $^1/_{20}$ par petites portions, lentement, environ 0.10 chaque fois dans 2 cc. d'eau. Dans l'intervalle des injections, on fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau contenant du réactif de Nessler. On ajoute de temps en temps du réactif sans voir de coloration appréciable du liquide.

5 h. 5. On a injecté progressivement 0.40 *de carbonate d'ammoniaque* sans autre incident que des intermittences respiratoires et une petite crise de convulsions.

5 h. 15. *On a injecté en tout* 0.70. La respiration présente des intermittences analogues au rythme de Cheyne-Stokes. Aucune coloration avec le réactif de Nessler dans l'eau où barbote le liquide expiré.

5 h. 30. *On a injecté 1 gr. en tout dans les veines.*

Pas de coloration avec le liquide de Nessler.

5 h. 45. On achève l'animal.

Exp. VIII. — Lapin adulte (2050 gr.).

Triméthylamine. Injections sous-cutanées. Traces douteuses dans l'air expiré.

24 déc. 1892. 11 h. 10. Injection sous-cutanée de 1 *gr. de triméthylamine* pure dans 3 cc. eau.

On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure ou avec un morceau de papier de curcuma.

11 h. 30. Pas de coloration du papier de curcuma. On change l'eau. Un papier de curcuma placé devant les narines ne se teinte pas.

11 h. 35. Nouvelle injection sous-cutanée de 1 *gr. de triméthylamine* dans 3 cc. eau.

On fait barboter l'air de l'expiration dans une nouvelle eau.

11 h. 55. Rien d'anormal. Nouvelle injection de 1 *gr. de triméthylamine* dans 4 cc. eau.

12 h. 15. On cesse l'expérience. Pas de changement. L'animal s'est parfois un peu débattu, mais n'a pas eu de véritables convulsions.

Un papier de curcuma laissé dans les narines ne se colore pas en rouge.

On distille les eaux dans lesquelles a barboté l'air de l'expiration et on recueille les premières portions :

Réaction neutre ; pas de coloration du curcuma.

Pas d'odeur de triméthylamine.

Pas de précipité avec l'acide phosphomolybdique.

Avec le réactif Nessler : couleur jaunâtre avec opalescence faible.

27 déc. 4 h. 10. Injection sous-cutanée de 2 *cc. triméthylamine* pure + 2 cc. eau. Légère perte.

On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure avec un morceau de papier de curcuma.

4 h. 35. Nouvelle injection de 2 *cc. triméthylamine pure* + 2 cc. eau.

4 h. 47. Troisième injection de 2 *cc. triméthylamine* + 2 cc. eau.

5 h. On change l'eau du barbotage et on suspend l'expérience pendant dix minutes.

Un papier de curcuma placé dans les narines n'est pas modifié. L'animal est bien portant.

5 h. 10. On reprend le barbotage avec une nouvelle eau. Injection sous-cutanée de 3 *triméthylamine* + 1 cc. eau.

5 h. 30. Rien d'anormal. *Injection sous-cutanée de 4 cc. triméthylamine pure.*

5 h. 50. Rien d'anormal. Nouvelle injection de 4 *cc. triméthylamine pure.*

6 h. 10. Animal bien portant. On cesse l'expérience. Un papier de curcuma placé dans les narines ne se teinte pas.

6 h. 15. Remis sous sa cage, il se met tout à coup à pousser des cris sans présenter de trouble apparent. Bien portant le lendemain. Il a bien mangé.

28 déc. 3 h. 10. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure pendant 25 minutes.

Analyse. Eaux de barbotage du 27 déc. On les distille après alcalinisation légère avec un peu de lessive de soude. On examine les premières portions :

Odeur : Pas d'odeur de triméthylamine.

Réaction : Nulle avec les papiers de curcuma et de tournesol.

R. Nessler : Louche faible, mais très manifeste, surtout comparée avec le résultat du barbotage du lendemain.

Eau de barbotage du 28, lendemain de l'injection :

Distillée avec un peu de lessive de soude; première portion : même recherche : Réaction nulle. Pas de louche avec le réactif de Nessler, ou plutôt à peine apparent sur fond noir.

Exp. IX. — Lapin jeune.

Chlorhydrate de triméthylamine. Injections stomacales. Traces douteuses dans l'air expiré.

17 déc. 1892. 3 h. 40. Injection stomacale de 1 *gr. chlorhydrate de triméthylamine* dans 40 cc. eau. On fait ensuite par la sonde une légère injection d'eau pour lavage.

3 h. 50. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau renfermant un morceau de papier de curcuma.

5 h. On change l'eau. Pas d'odeur ni de coloration du papier.

5 h. 30. On réunit l'eau de barbotage à la première pour la recherche ultérieure.

On cesse l'expérience. Animal bien portant.

2 déc. 3 h. 5. Injection stomacale de 2.50 *chlorhydrate de triméthylamine* dans 30 cc. eau et suivie d'une injection d'eau pour lavage.

3 h. 15. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau où l'on a placé un morceau de papier de curcuma.

4 h. On change l'eau qu'on recueille pour l'examen ultérieur. Pas d'odeur ni de coloration du papier de curcuma. Un papier placé dans les narines n'est pas teinté.

4 h. 33. On cesse l'expérience. On réunit l'eau à la première pour l'examen. Pas d'odeur ni de coloration de curcuma.

On cesse l'expérience. Animal bien portant; il n'a présenté aucun symptôme anormal.

Analyse. Les eaux dans lesquelles a barboté l'air de l'expiration sont soumises à la distillation. On recueille les premières portions :

Pas d'odeur spéciale, pas de coloration du papier de curcuma, très léger louche avec coloration jaunâtre avec le réactif de Nessler.

Même résultat en distillant une seconde fois le liquide resté dans la cornue avec un peu de soude.

Exp. X. — Lapin (2 kilogr.).

Injections intraveineuses de 2 gr. de chlorhydrate, puis de méthylamine pure. Pas d'élimination pulmonaire.

7 janv. 1893. Canule dans la veine jugulaire. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure.

4 h. 20. *Injections intraveineuses de chlorhydrate de triméthylamine.* On commence par injecter 0.50 en solution dans 12 cent. cubes d'eau, en trois fois à quelques minutes d'intervalle.

Pas de trouble appréciable.

4 h. 35. Injection de 4 cc. d'une solution au $^1/_{10}$, soit 0.40 en une seule fois.

4 h. 45. Nouvelle injection de 4 cc. au $^1/_{10}$, soit 0.40.

4 h. 50. Injection de 2 cc. au $^1/_{20}$, soit 0.20.

4 h. 55. Injection de 4 cc. solution au $^1/_{10}$, soit 0.40.

4 h. 57. Injection de 4 cc. solution au $^1/_{10}$, soit 0.10.

5 h. La respiration est un peu ralentie.

5 h. 20. On arrête l'expérience. On change l'eau. L'animal présente seulement un peu de faiblesse et quelques mouvements fibrillaires des muscles.

5 h. 30. On reprend l'expérience.

Injection intraveineuse de 1 *gr. de triméthylamine pure* (Merck) dans 4 cc. eau.

5 h. 40. Deuxième injection de 1 *gr. de triméthylamine pure* dans 4 cc. eau.

5 h. 50. Injection intraveineuse de 2 *gr. triméthylamine pure* + 2 cent. cubes eau.

6 h. Injection intraveineuse de 2 *gr. triméthylamine pure* dans 2 cc. eau. Respiration régulière, un peu ralentie. La canule s'est déplacée et la plus grande partie de cette injection a été perdue.

6 h. 15. On cesse l'expérience. On réunit l'eau du barbotage à la première portion pour un examen ultérieur.

L'animal détaché est très faible. Il est plongé dans une sorte de torpeur et présente parfois quand on l'excite de petits mouvements convulsifs avec gémissements. Dès qu'on l'abandonne à lui-même, il s'affaisse et reste immobile. De temps en temps, il sort de cette torpeur et présente de petits mouvements convulsifs de tout le corps, une espèce de tortillement avec des gémissements affaiblis.

6 h. 30. On l'achève.

Vessie remplie d'urine *acide*, limpide, ambrée.

Les *eaux* dans lesquelles a barboté *l'air de l'expiration* ne colorent ni le papier de curcuma, ni celui de tournesol; elles n'exhalent pas d'odeur spéciale. On les distille après les avoir alcalinisées avec un peu de lessive de soude.

On recueille les premières portions : elles ne teintent pas le papier de curcuma, n'exhalent pas d'odeur de triméthylamine, ni d'ammoniaque; pas de précipité, ni de louche avec le réactif Nessler filtré.

On distille *l'urine* après l'avoir alcalinisée avec un peu de lessive de soude. On recueille les premières portions : coloration rouge du papier de curcuma. Odeur âcre rappelant celle de la triméthylamine, mais pas tout à fait semblable. Précipité ocreux abondant avec le réactif de Nessler.

Iode, brome.

L'haleine des personnes qui ont ingéré des iodures ou des bromures exhale parfois une odeur spéciale rappelant celle de ces corps. Les iodures impressionnent vivement les voies respiratoires et déterminent une augmentation de la secrétion des muqueuses du nez et des bronches; on peut observer de l'œdème pulmonaire et des exsudats pleurétiques. D'après Buchheim et Sartisson, les sels d'iode qui s'éliminent avec la salive, avec le mucus des voies respiratoires peuvent se décomposer sur ces points et laisser dégager ainsi un peu d'iode libre.

Nous avons cherché s'il passait de l'iode dans l'air expiré d'un lapin qui avait reçu en injection intraveineuse soit de l'iodure de sodium, soit de l'iodure ioduré. Nous faisions barboter l'air de l'expiration dans de l'eau chargée d'empois d'amidon qui se bleuit sous l'influence des moindres traces d'iode. Le résultat a été négatif.

Il est probable que la mise en liberté d'un peu d'iode dans les voies respiratoires et surtout dans la bouche, si toutefois elle a lieu, est un phénomène contingent, accidentel, lié à des fermentations locales.

Exp. XI. — Lapin.

Iodure de sodium pur, puis ioduré. Injections intraveineuses. Absence d'iode dans l'air expiré.

12 oct. 92. 3 h. 35. Injection intraveineusse lente de 2 gr. *iodure de sodium* dans 2 cc. d'eau. Elle est bien tolérée.

3 h. 45. On fait barboter l'air d'expiration dans de l'empois d'amidon.

5 h. On cesse l'expérience. Pas de coloration bleue de l'amidon.

On le fait respirer ensuite pendant dix minutes sur un papier imbibé d'empois d'amidon et placé dans la muselière de caoutchouc. Pas de coloration.

L'animal paraît un peu affaibli et apathique ; il manque de vivacité et semble plongé dans une demi-torpeur.

13 oct. Bien portant, sauf un peu de faiblesse et de torpeur.

2 h. 35. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau d'empois d'amidon. On place également à l'intérieur de la muselière de caoutchouc un papier amidonné.

Au bout d'une demi-heure, pas trace de coloration.

3 h. 40. On dénude la jugulaire. Injection intra-veineuse de 2 *gr. iodure de sodium* avec 0.05 *iode pur* dans 12 cent. cubes d'eau. L'injection est faite lentement, sans danger pour le cœur. A la fin, l'animal est affaibli, plongé dans une sorte de torpeur.

3 h. 40. On fait barboter l'air d'expiration dans l'eau d'empois d'amidon. Un papier amidonné est placé dans la muselière de caoutchouc.

4 h. 40. On cesse l'expérience. Pas de coloration de l'amidon. Pas de coloration non plus en traitant l'eau amidonnée par NO^3H nitreux.

Animal affaibli, apathique, d'aspect somnolent. Il marche en trébuchant et traînant les jambes.

Trouvé mort le lendemain. Urine sanglante.

Alcool, aldéhyde, acétone, éther.

L'élimination de *l'alcool* par les voies respiratoires est encore contestée. D'après Subbotin et Voit[1], environ 16 % de l'alcool ingéré s'éliminerait en 24 heures par les poumons.

Binz et Harbach[2] estiment au contraire que la quantité éliminée par les poumons ne serait pas appréciable si on a eu soin de bien rincer la bouche. Schmidt[3] arrive au même résultat négatif.

Lallemand, Perrin et Duroy[4] admettent que l'élimination pulmonaire de l'alcool durerait environ huit heures, mais que la quantité éliminée par cette voie est très faible.

[1] Subbotin et Voit. *Zeitschr. f. Biologie.* VII. 1871.
[2] Binz. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, VI. 1877. — Harbach. Ibid., VIII. 1878.
[3] Schmidt. *Centralbl. f. medic. Wissensch.*, 1875. N° 23.
[4] Lallemand, Perrin, Duroy. Du rôle de l'alcool, etc. Paris 1860.

On n'est du reste pas encore bien fixé sur la proportion d'alcool qui s'oxyde dans l'organisme et sur celle qui s'élimine en nature. D'après Schulinus et Buchheim, le tiers environ de l'alcool ingéré s'est éliminé en nature par diverses voies deux à trois heures après son ingestion; les deux tiers se seraient oxydés dans l'organisme.

Baer[1] pense que l'élimination pulmonaire doit varier sensiblement selon que la respiration est favorisée ou enrayée par les circonstances extérieures. On sait que l'ivresse se dissipe plus rapidement par le mouvement et la respiration active d'un air pur et frais.

Chez le lapin, nous avons constaté une élimination très faible, mais nette, avec de fortes doses d'alcool introduites soit par voie gastrique, soit par voie sous-cutanée. Avec de petites doses, insuffisantes pour produire des troubles généraux, il n'y a pas eu d'élimination appréciable.

Pour déceler la présence de l'alcool, nous avons fait barboter l'air expiré dans de l'eau pure. Cette eau renouvelée de temps en temps, a été soumise à la distillation. On recueille les premières portions et on cherche l'alcool au moyen de la réaction de Lieben. Cette réaction très sensible consiste à chauffer doucement le liquide dans un verre de montre, avec un peu de lessive de soude et un fragment d'iode que l'on renouvelle; pour peu qu'il y ait une trace d'alcool, il se forme des cristaux caractéristiques d'iodoforme reconnaissables à leur odeur, leur couleur jaune et, au microscope, à leur forme hexagonale ou en étoile à six branches.

L'*aldéhyde* paraît se comporter comme l'alcool. Il a été fait peu de recherches sur son élimination. On a noté seulement une odeur aldéhydique de l'haleine chez certains buveurs, après de fortes libations, ou dans quelques états pathologiques comme le diabète.

Chez le lapin, après injection stomacale ou rectale d'aldéhyde, l'air expiré avait une odeur franche d'aldéhyde et on put déceler la présence de ce corps dans l'eau où avait barboté l'air de l'expiration. Pour cette recherche, on distille cette eau; on recueille les premières portions, on constate qu'elles présentent l'odeur d'aldéhyde, qu'elles ramènent au rouge la solution de

[1] Bæ. Der Alcoolismus, Berlin 1878, p. 48.

fuchsine décolorée par l'acide sulfureux; on peut obtenir en outre la réaction de Lieben décrite à propos de l'alcool. Comme pour l'alcool, la quantité éliminée par le poumon a été très faible, de simples traces.

L'haleine de certains malades, particulièrement celle des diabétiques en imminence de coma peut exhaler une odeur d'*acétone* (Kussmaul, etc.). On trouve alors dans l'urine soit l'acétone, soit des substances capables de lui donner naissance, telles que l'acide acéto-acétique.

Chez le lapin, après injection rectale d'une solution aqueuse d'acétone, nous avons reconnu la présence de ce corps dans l'air expiré. Pour le caractériser, nous avons distillé l'eau dans laquelle avait barboté l'air expiré; les premières portions recueillies dans le réfrigérant furent soumises à la réaction de Legal et donnèrent un résultat positif. Cette réaction consiste à alcaliniser le liquide avec de la soude, puis à ajouter quelques gouttes d'une solution de nitro-prussiate de soude. S'il y a de l'acétone, il se produit une teinte rouge orangé, qui vire au pourpre par l'addition d'acide acétique.

L'*éther* et le *chloroforme* s'éliminent en grande partie avec l'air de l'expiration auquel ils communiquent leur odeur spéciale. Ils paraissent traverser assez rapidement l'organisme sans éprouver de grandes modifications; une partie cependant est oxydée.

Cl. Bernard[1] a montré il y a longtemps déjà que l'*éther* introduit dans l'estomac passe dans l'air expiré au fur et à mesure que le sang le porte dans les poumons, de telle sorte qu'introduit de cette façon dans l'économie il produit difficilement l'anesthésie générale.

Administré par voie rectale il peut être absorbé assez vite pour amener le sommeil anesthésique. Cette méthode a été employée il y a quelques années par plusieurs chirurgiens[2], mais il en résulte souvent une très vive irritation de l'intestin, comme nous l'avons constaté dans une expérience. Avec de petites doses, il peut s'établir un équilibre entre l'absorption intestinale et l'exhalation pulmonaire de sorte que l'anesthésie ne se produit pas.

[1] Cl. Bernard. *Leçons sur les subst. tox. et médic.*, 1857. p. 415.
[2] Voir Comte. *Revue médic. Suisse rom.*, 1884. p. 406.

D'après Lallemand[1], le *chloroforme* s'élimine rapidement en nature par la peau et les poumons en 30 à 50 minutes.

D'après les uns, il traverserait sans modification l'organisme (Buccheim); selon d'autres, il subirait une oxydation partielle. Zeller[2] a trouvé un excès de chlore dans l'urine, plusieurs jours après une ingestion stomacale de chloroforme; il apparaît également dans ce liquide un corps laevogyre, réducteur, qui serait une combinaison glycuronique avec un produit d'oxydation, l'alcool trichlorméthylique. De petites quantités de chloroforme sont éliminées en nature par l'urine (Hegar, Fubini, Pohl, etc.).

Le chloroforme se fixe momentanément dans le sang sur les globules et sur divers organes riches en lécithine et en cholestérine, particulièrement le cerveau (Pohl)[3]. Il se désassimile ensuite peu à peu pour être éliminé principalement par la respiration.

Comme pour l'éther, son odeur seule suffit à déceler sa présence dans l'haleine. On pourrait le reconnaître à l'aide de la méthode de Schmiedeberg en faisant passer dans un tube chauffé au rouge les vapeurs venues du poumon; le chloroforme serait décomposé et on pourrait le déterminer à l'aide de son chlore (Ern. Labbée)[4].

Nous avons essayé de déterminer la présence de l'éther et du chloroforme dans l'air expiré en faisant barboter celui-ci dans une solution alcaline de permanganate de potasse. Cette solution bleuit puis verdit rapidement en présence de traces d'alcool, d'éther, de chloroforme, etc. Elle ne peut caractériser chacun de ces corps, mais elle peut servir pour déceler l'un d'eux quand on sait qu'il est en question à l'exclusion des autres. L'air de l'expiration seul ne produit pas le changement de teinte. La solution doit être très faiblement alcaline, autrement la réduction aurait lieu spontanément. Le titre que nous avons adopté après divers essais est le suivant : 30 c.c. eau, 3 c.c. solut. aq. de soude à 10 %, VI gouttes solut. aq. de permanganate de potasse au $^1/_{200}$. Il ne faut pas prolonger le barbotage plus d'une demi-heure avec la même solution.

L'expérience réussit bien avec l'éther très volatil et mieux

[1] LALLEMAND. Loc. cit.
[2] ZELLER. *Zeitschr. f. physiol. Chimie*, VIII, p. 70.
[3] POHL. *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*, XXVIII. 1891.
[4] Ern. LABBÉE. Dict. Encycl Sc. médic., Art. Chloroforme. p. 663.

supporté par l'animal en expérience. Avec le chloroforme, elle est moins sensible et on se heurte à des difficultés pour une administration suffisamment prolongée de ce corps trop dangereux ou trop irritant; il vaudrait mieux employer la méthode de Schmiedeberg qui permettrait une évaluation quantitative, et opérer sur un animal plus tolérant pour le chloroforme que le lapin.

Exp. XII. — Lapin.

Alcool. Elimination pulmonaire nulle avec de petites doses, positive, mais très faible avec des doses élevées.

31 oct. 1892. 3 h. 10. *Lavement de 1 gr. alcool + 3 gr. eau.*

4 h. L'animal est apathique, faible, peu vif. Il se tient encore debout.

On interrompt le barbotage pendant dix minutes.

4 h. 15. *Lavement de 2 cc. alcool* + 2 gr. eau.

4. 45. On cesse l'expérience.

On distille l'eau du barbotage, environ 40 cc. On recueille les premières portions. Pas d'iodoforme par la réaction de Lieben.

2 nov. 3 h. 30. *Injection sous-cutanée* de 1 *cc. alcool pur.*

On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure.

3 h. 45. *Injection sous-cutanée* de 1 *cc. alcool pur.*

4 h. *Injection sous-cutanée* de 1 *cc. alcool pur.*

5 h. On cesse l'expérience.

L'animal ne présente qu'un léger degré d'incoordination ébrieuse.

Même traitement de l'eau de barbotage. Pas de réaction de Lieben.

9 nov. 3 h. 30. *Injection stomacale de 15 cc. alcool* dans 25 cc. eau.

3 h. 45. L'animal est ivre et s'affaisse sur le flanc. La respiration est un peu embarrassée.

On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau, par intermittences pour laisser reposer la respiration, jusqu'à 6 heures.

L'animal à ce moment est encore ivre, chancelant, mais paraît un peu moins prostré. On recueille par expression de la vessie un peu d'urine claire.

Le lendemain, *on distille l'urine.* La réaction de Lieben démontre nettement une production d'iodoforme en cristaux caractéristiques, abondants.

L'eau de la respiration est distillée. On recueille les premiers cent. cubes. La réaction de Lieben donne un résultat douteux : on observe des plaques, jaunâtres, lamelleuses, grandes, irrégulières, englobant des petits cristaux très petits et mal formés dont quelques-uns paraissent présenter un contour hexagonal. On laisse le dépôt sur la plaque de verre, en le recouvrant d'une lamelle. Le lendemain on constate que ces plaques se clivent en lamelles hexagonales plus ou moins complètes, au milieu desquelles on retrouve plusieurs hexagones bien formés. Il y a donc une production évidente d'iodoforme; résultat : *traces d'alcool* dans l'air de l'expiration.

16 nov. 3 h. 15. *Injection sous-cutanée* de 10 *cc. alcool* additionnés d'un égal volume d'eau.

3 h. 30 à 5 h. 15. Barbotage de l'air expiré dans de l'eau pure.

Animal somnolent, en narcose.

Le lendemain, on distille l'eau de barbotage (env. 50 cc.); on recueille les premières portions (env. 4 à 5 cc.). La réaction de Lieben fournit un précipité à peine appréciable à l'œil nu. mais cependant nettement visible et cristallin ; au microscope, cristaux très nets et assez abondants d'iodoforme. Pas de coloration du liquide avec la fuchsine décolorée (absence d'aldéhyde).

Exp. XIII. — Lapin.

Aldéhyde. Elimination faible dans l'air expiré.

27 févr. 1893. 3 h. 15. *Injection stomacale de* 5 *cent. cubes d'aldéhyde* dans 30 cc. eau, suivie d'une injection de 20 cent. cubes pour lavage.

3 h. 30. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau ordinaire.

5 h. L'air expiré semble présenter une légère odeur d'aldéhyde.

5 h. 15. Cette odeur est bien manifeste.

6 h. On cesse l'expérience. Animal bien portant. Le lendemain, on examine par distillation l'eau du barbotage. Résultat douteux avec la fuchsine décolorée sur le liquide primitif ; coloration faible de la fuchsine décolorée avec le produit de la distillation. Résultat positif avec la réaction de Lieben ; traces. On voit au microscope quelques cristaux hexagonaux très nets.

28 nov. 3 h. Injection rectale de 8 cent. cubes d'*aldéhyde* dans 20 cent. cubes d'eau.

On fait barboter l'air de la respiration dans de l'eau pure, distillée (ne colorant pas la fuchsine).

3 h. 30. L'air expiré sent nettement l'aldéhyde.

4 h. 30. L'air expiré sent toujours l'aldéhyde. L'eau du flacon présente une odeur franche d'aldéhyde. Lapin déprimé, ivre, très faible. Elle colore la fuchsine décolorée au bout de quelques instants, mais beaucoup moins vivement que le produit de la distillation. On distille. Le produit de la distillation sent l'aldéhyde et colore vivement la fuchsine décolorée.

5 à 6 h. Barbotage. On fait les mêmes recherches, mais la coloration de la fuchsine est beaucoup moins prononcée. Le lapin est faible, vacillant, mais amélioré. L'elimination paraît très diminuée.

Bien portant le lendemain.

Exp. XIV. — Lapin.

Acétone. Injection rectale. Élimination pulmonaire.

2 mars 93. 3h. 30. *Injection rectale de* 5 *cc. acétone* dans 20 eau. Une partie n'est pas gardée.

L'animal a de la diarrhée.

On fait barboter l'air de la respiration dans de l'eau pure (ne donnant pas la réaction de Legal : lessive soude, nitropruss., puis ac. acétique).

3 h. 30. L'air qui sort du barboteur présente une légère odeur éthérée.

L'eau essayée donne une réaction de Legal faible, mais nette : teinte orangée dans la solution alcaline avec nitropr. de soude, virant au pourpre très pâle avec acide acétique.

7 h. On change l'eau du barboteur.

5 h. On cesse l'expérience.

L'eau du barbotage présente nettement la réaction de Legal.

L'animal est prostré, faible, plongé dans un état comateux. Réflexes patellaires diminués. Refroidissement. Respiration bonne.

On distille les eaux réunies du barbotage, environ 100 cc., on recueille les premières portions, environ 6 cent. cubes. Le liquide donne une réaction de Legal forte, après alcalinisation par la soude, coloration rouge orangé avec le nitroprussiate, devenant rouge vineux, vin de bordeaux, avec l'acide acétique. Ce liquide présente une légère odeur acétonique.

L'animal est trouvé mort le lendemain.

Exp. XV. — Lapin, jeune.

Éther. Injections rectales. Élimination pulmonaire.

20 mai 1893. 3 h. 30. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau alcalinisée par la soude et teintée en rose vif par du permanganate de potasse.

4 h. La couleur de la solution n'a pas été modifiée. Injection rectale de 1 cc. d'éther.

4 h. 15. La couleur de la solution est devenue plus bleuâtre. L'haleine exhale une légère odeur éthérée. On cesse le barbotage. Injection rectale de 2 ½ cc. d'éther.

4 h. 20. La respiration devient superficielle, puis se suspend. L'animal tombe dans un collapsus profond; le cœur bat faiblement. On détache l'animal et on parvient peu à peu à le ranimer en exerçant sur le thorax des compressions rythmiques et en tirant la langue au dehors de la bouche.

4 h. 30. On reprend le barbotage avec une nouvelle solution. L'animal est toujours plongé dans le collapsus, insensible, mais la respiration est normale; forte odeur d'éther dans l'haleine.

4 h. 35. La teinte du permanganate bleuit; la solution se trouble légèrement.

4 h. 40. Teinte bleu verdâtre de la solution.

6 h. La teinte est devenue franchement verte.

5 h. 15. Teinte d'un beau vert foncé. On interrompt l'expérience. L'haleine sent encore fortement l'éther. L'animal peut se tenir sur ses jambes.

5 h. 30. On change la solution réactif; couleur rose.

5 h. 35. La solution devient bleue.

5 h. 45. La solution est devenue vert bleuâtre.

5 h. 50. Solution d'un vert foncé; elle sent l'éther quand on débouche le flacon.

On interrompt l'expérience. L'animal marche en trébuchant, comme ivre.

6 h. 45. On reprend l'expérience. L'animal est encore un peu chancelant. On fait barboter l'air de l'expiration dans une nouvelle solution d'une teinte rose vif.

6 h. 50. Pas de changement; couleur rose-pourpre.

7 h. Couleur bleu rosé.

7 h. 5. Couleur bleue.

7 h. 15. Couleur bleue, avec léger trouble.

7 h. 20. Teinte bleu verdâtre.

On cesse l'expérience. L'animal paraît remis.

L'élimination a bien diminué, car la solution a mis beaucoup plus de temps pour changer de teinte et ce changement a été moins complet.

Le lendemain matin, on trouve le lapin mort dans sa cage. A l'autopsie, vive congestion intestinale.

Exp. XVI. — Lapin adulte

Ether. Courte anesthésie par inhalation. Elimination pulmonaire.

25 mai 1893. 4 h. 15. Anesthésie par inhalation d'éther. Résolution complète au bout de quelques minutes. On cesse d'administrer l'éther; on laisse respirer un moment à l'air libre.

4 h. 20. On fait barboter l'air de l'expiration dans une solution alcaline teintée en rose-pourpre par du permanganate (30 cc. eau, 3 cc. solution NaOH, densité 1080; 6 gouttes solution au $^1/_{200}$ de permanganate de potasse).

4 h. 30. Teinte bleuâtre de la solution avec léger trouble.

4 h. 35. La couleur bleue s'accentue.

4 h. 40. Bleu franc avec léger trouble. L'air qui sort du barboteur présente une faible odeur éthérée.

4 h. 45. Couleur bleu vert. On cesse le barbotage. Le flacon débouché exhale une odeur légèrement éthérée.

La couleur verte de la solution abandonnée dans une éprouvette s'accentue peu à peu.

4 h. 50. On reprend le barbotage avec une autre solution préparée de la même façon. L'animal n'est pas endormi, mais il n'a pas encore repris sa vivacité.

5 h. Pas de changement.

5 h. 10. La solution est toujours rose-pourpre; la teinte violacée est seulement un peu plus accusée.

5 h. 15. Même aspect.

5 h. 20. La coloration s'est affaiblie, mais reste d'un rose violacé. On cesse l'expérience.

5 h. 30. La solution abandonnée à elle-même n'a pas verdi. La coloration s'est seulement atténuée et devenue plus bleue.

5 h. 35. On reprend le barbotage avec une nouvelle solution de permanganate de la même façon, après avoir lavé l'appareil et les tuyaux. Animal bien portant.

5 h. 40. Pas de changement.

5 h. 55. Teinte rose violacée. 6 h. Idem.

6 h. 10. La coloration rose s'accentue.

6 h. 15. Couleur rose vif.

On cesse l'expérience. Animal bien portant.

6 h. 30. La solution abandonnée à elle-même a conservé sa couleur rose vif.

Nota. Des expériences comparatives ont montré que la solution alcaline de permanganate préparée dans les conditions ci-dessus (30 cc. eau, 3 cc. solut. aq. NaOH à 10 %, VI gouttes solut. aq. MnO^4K au $^1/_{200}$) ne verdit pas avec l'air de l'expiration seul. La teinte rose pourpre devient seulement un peu plus violacée, puis la coloration s'atténue un peu sans bleuir ; au bout de 40 minutes environ, la teinte rose reparaît, s'accentue peu à peu et la solution perd son impressionnabilité Ces diverses phases peuvent être observées dans l'expérience ci-dessus. La première solution dans laquelle a barboté l'air après l'anesthésie, a bleui en 20 minutes, puis verdi ; la seconde solution a seulement bleui au bout de $^1/_2$ heure ; la troisième n'a pas changé, mais après 40 minutes de barbotage, la couleur pourpre est redevenue d'un rose plus vif et la solution a perdu bientôt son impressionnabilité.

Essence de térébenthine ; terpinol ; eucalyptol ; camphre ; menthol.

Tous ces corps sont d'un usage courant dans la thérapeutique des voies respiratoires et l'on admet généralement leur élimination pulmonaire sur laquelle on base leur emploi rationnel. Toutefois cette assertion ne doit, d'après Rossbach, n'être accueillie qu'avec réserve. En effet, les recherches positives manquent ; la présence de ces corps dans l'air expiré n'est acceptée que d'après l'odeur de l'haleine souvent souillée par l'imprégnation des voies digestives, ou même simplement pour confirmer des vues purement théoriques.

Il était donc intéressant d'essayer de caractériser directement ces corps dans l'air expiré. Après diverses tentatives, nous avons employé comme méthode la plus simple et la plus sensible, le barbotage de l'air expiré dans l'acide sulfurique p , incolore, versé en petite quantité dans notre appareil. A c l'*essence de térébenthine*, le *terpinol*, l'*eucalyptol*, la couleur e au jaune plus ou moins rosé avec les plus faibles traces, i rouge brun avec une quantité plus forte. Avec le *camphre* e e

menthol, il n'y a pas de coloration appréciable à froid, mais le changement de teinte se produit rapidement en chauffant avec précaution et débute par les bords de la capsule dans laquelle on a versé l'acide.

La coloration même la plus faible peut être aisément reconnue sur un fond blanc, par exemple en versant l'acide dans une capsule de porcelaine et en comparant la teinte avec celle de l'acide pur.

En outre, l'air expiré et l'acide lui-même exhalent une légère odeur aromatique, surtout avec les corps très odorants comme le terpinol et l'eucalyptol.

Nos recherches nous ont permis de reconnaître une élimination dans l'air expiré pour l'essence de térébenthine, le terpinol et l'eucalyptol; mais les valeurs éliminées par cette voie nous ont paru extrêmement faibles, car la teinte de l'acide, même après l'administration de fortes doses, n'a jamais dépassé celle qu'aurait donnée de très petites quantités.

L'élimination de l'essence de térébenthine et du terpinol est tardive; elle se montre surtout pendant la quatrième heure qui suit l'ingestion stomacale, un peu plus vite après l'injection rectale; elle est faible ou nulle après l'injection sous-cutanée, probablement à cause des difficultés de l'absorption; elle a été beaucoup plus précoce après une inhalation d'essence de térébenthine. On observerait probablement à cet égard des variations selon le degré de fluidité de l'essence employée.

L'eucalyptol apparaît beaucoup plus rapidement dans l'air expiré et son élimination par cette voie semble un peu plus facile et plus abondante que celle des corps précédents.

Nous avons cherché à évaluer d'une façon approximative la proportion éliminée en déterminant la quantité d'essence nécessaire pour colorer d'une façon analogue l'acide sulfurique. Ainsi, avec l'essence de térébenthine rectifiée, il suffit de 2 à 3 millim. cubes, soit environ 2 milligr., pour teinter en jaune serin les 10 à 12 cc. d'acide sulfurique placés dans le barboteur. Or cette teinte est la plus forte que nous ayons obtenue dans nos expériences, en trois quarts d'heure, au moment où l'élimination était à son maximum (Exp. XIX. B.).

Quant au camphre et au menthol, nous n'avons pu constater leur présence dans l'air expiré, quel que soit leur mode d'introduction ou le temps écoulé depuis lors.

Un très grand nombre des médicaments employés dans le traitement des maladies des voies respiratoires sont des substances résineuses ou balsamiques qui doivent une partie de leur activité aux essences volatilisables qu'elles renferment. Toutefois, il faut remarquer que leur proportion est généralement très faible dans la dose employée et, d'autre part, que ces essences souvent plus ou moins résinifiées ont perdu une partie de leur volatilité. Or, sachant que les essences pures, même après l'ingestion de fortes quantités, ne donnent lieu qu'à une élimination pulmonaire très faible, nous devons penser que la plupart de ces médicaments ne pourraient être retrouvés dans l'air de l'expiration aux doses usitées en thérapeutique.

Nous avons, à cet égard, fait quelques recherches avec l'oléorésine, improprement appelée *baume de copahu,* et avec l'*extrait éthéré de cubèbe.* Ces corps d'une odeur caractéristique très forte renferment des essences isomères de celle de térébenthine et qui colorent à froid l'acide sulfurique. On peut les rechercher en faisant barboter l'air de l'expiration dans l'acide sulfurique pur incolore.

Or, malgré l'emploi de très hautes doses qui ont même déterminé la mort du lapin par entérite, nous n'avons pu constater qu'une élimination insignifiante ou nulle.

Exp. XVII. — Lapin (poids 1580 gr.).

Essence de térébenthine. Pas d'élimination pulmonaire pendant les trois premières heures après injection gastrique. Elimination plus rapide après injection rectale et encore plus après inhalation; nulle par voie sous-cutanée.

3 h. *Injection gastrique de 3 cc. essence de térébenthine* dans 100 cc. eau.

3 h. 30. On fait barboter l'air de l'expiration jusqu'à 6 heures dans de l'acide sulfurique pur.

Cet acide reste absolument incolore et inodore.

30 sept. 3 h. 30. On fait barboter l'air de l'expiration dans le même acide. Pas de coloration.

3 h. 55. *Injection sous-cutanée de 1 cc. d'essence de térébenthine pure.*

On continue à faire barboter l'air dans SO^4H^2.

5 h. 20. L'acide sulfurique reste incolore et inodore. On arrête l'expérience.

1er oct. On fait barboter l'air de l'expiration dans le même acide 3 h. à 3 h. 30. Pas de coloration.

On fait alors *inhaler au lapin pendant environ 20 minutes de l'esse. de térébenthine* versée sur de la ouate au fond d'un récipient dans leq

on engage légèrement le museau. On évite soigneusement un contact direct.

Après quelques moments de repos, on fait de nouveau barboter l'air de l'expiration dans le même acide. Au bout d'une dizaine de minutes on perçoit une faible teinte encore douteuse. A 5 h., l'acide est franchement rosé et exhale une faible odeur térébenthinée.

A 5 h. 45, on arrête l'expérience. L'acide versé dans une capsule de porcelaine est d'une teinte rose jaunâtre assez foncé et exhale l'odeur de sapin. L'élimination est donc nette et a été graduellement progressive.

3 oct. On fait barboter à 3 h. 30, l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pendant ½ h. à ¾ d'h. Résultat négatif.

3 h. 55. *Lavement de térébenthine. Essence et huile d'olives* àà 2 cc. et on pince l'anus avec une serrefine. On continue à faire barboter.

A 5 h. l'acide paraît commencer à se teinter faiblement.

A 6 h., on cesse l'expérience, l'acide présente une teinte rose pâle très nette (surtout sur un fond blanc).

4 oct. 11 h. 15. On fait barboter l'air dans le même acide pendant ¾ d'heure. La teinte ne s'accentue pas d'une façon notable, l'acide reste rose jaunâtre pâle.

5 oct. 3 h. 45. *Injection stomacale de 2 cc. d'essence de térébentine*, addit. de 2 cc. huile d'olives.

A 4 h. 30 on commence à faire barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique incolore.

6 h. On arrête l'expérience. L'acide sulfurique ne s'est pas teinté.

6 oct. On fait barboter l'air de l'expiration de 11 h. 15 à midi, dans l'acide, et l'après-midi de 4 à 5 h. sans changement notable de teinte.

On achève l'animal. Le poumon n'offre pas d'odeur de térébenthine.

Exp. XVIII. — Lapin (poids 1745 gr.).

Essence de térébenthine. Injection rectale. Elimination pulmonaire 1 h. ½ après.

10 oct. 92. 3 h. 50. *Injection rectale d'essence de térébenthine* mêlée à de l'huile d'olives, de chaque 3 cc.

4 h. On fait barboter l'air de l'expiration dans un peu d'acide sulfurique pur, incolore.

5 h. 15. L'acide présente une teinte très faiblement rosée, qui se montre bien surtout sur un fond blanc, en versant l'acide dans une capsule de porcelaine blanche et en comparant la teinte avec celle de l'acide incolore versé en même quantité dans une capsule semblable.

11 oct. 11 h. 20. On fait barboter pendant une heure l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore. Pas de coloration appréciable; l'élimination est terminée.

Exp. XIX. — Lapins (2000 gr.) A et B.

Essence de térébenthine en injection stomacale. Élimination pulmonaire maxima pendant la 4me heure après l'injection.

Lapin A. 11 oct. 1892. 11 h. 20. *Injection stomacale de 4 cc. essence de térébenthine* mêlée à 4 cc. huile d'olives.

2 h. 45 à 3 h. 30. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

Bientôt l'acide prend une teinte jaunâtre qui s'accuse de plus en plus et passe enfin au jaune-serin. Cet acide exhale une odeur nette d'essence de térébenthine qui s'accuse en chauffant légèrement; la couleur vire alors au rose et l'odeur exhalée sous l'influence de la chaleur rappelle celle du terpinol.

L'animal présente quelques mouvements fibrillaires des muscles.

De 4 h. à 4 h. 45 on recommence à faire barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

Bientôt l'acide se colore en jaune et exhale une odeur franche d'essence de térébenthine; cependant il se teinte moins rapidement que lors du premier essai. L'élimination semble déjà moins énergique.

A 4 h. 45 l'acide est devenu jaune-serin et sent nettement la térébenthine.

Le lapin paraît bien portant, sauf quelques frissonnements des muscles.

Lapin B. *Même expérience, avec trachéotomie.*

26 juin 1893, midi 15. *Injection stomacale de 4 ½ cc. essence de térébenthine,* rectifiée, très fluide, incolore, mêlée à 3 ½ cc. huile d'olives. On fait ensuite par la même sonde une injection de 30 cc. d'eau.

3 h. 15. Trachéotomie. On adapte à la canule le tuyau de l'appareil barboteur.

3 h. 30 à 4 h. 15. Barbotage dans 10 cc. acide sulfurique pur, incolore.

L'acide se teinte rapidement; à la fin, il présente une teinte jaune d'or, rappelant les teintes nos 3 et 4 de l'échelle de Neubauer et Vogel, pour l'urine, quand on le place sur un fond blanc dans un tube à réactions.

5 h. 40 à 6 15. Barbotage dans de l'acide sulfurique incolore. Teinte jaune-paille, qui se rangerait entre les nos 2 et 3 de l'échelle urinaire.

7 h. 30 à 8 h. Barbotage dans de l'acide sulfurique incolore. Cet acide se teinte rapidement et, à la fin, la couleur est également jaune-paille.

Des essais comparatifs ont montré que la teinte la plus foncée obtenue correspond à celle que donnerait 2 à 3 millimètres cubes d'essence dans la même quantité d'acide sulfurique, soit environ une élimination de 2 milligr. en ¾ d'heure.

27 juin. 9 h. 30 à 10 h., matin. Barbotage dans de l'acide sulfurique pur, incolore. L'acide n'est pas teinté d'une façon appréciable. Quand on le place dans un tube à réaction, et qu'on examine sur un fond blanc, l ménisque de la surface présente seul un reflet jaunâtre; le liquide lui-mêm paraît incolore. Trace douteuse.

3 h. après-midi. On trouve l'animal mort dans sa cage par le fait d'u accident survenu à la canule.

A *l'autopsie*, le contenu stomacal solide présente encore l'odeur de térébenthine. L'urine renfermée en petite quantité dans la vessie exhale l'odeur spéciale de la térébenthine urinaire. Dans les poumons, divisés en menus morceaux, et placés sur une assiette, on ne peut reconnaître l'odeur de térébenthine. Pas de congestion intestinale.

Exp. XX. — Lapin jeune.

Terpinol. Injection stomacale; traces dans l'air expiré à partir de la 4me heure; très faibles traces après injection sous-cutanée.

25 janv. 93. 3 h. 45. *Injection stomacale de 3 cc. de terpinol* mêlés à 30 cc. eau et suivie d'une injection de lavage. On laisse ensuite l'animal libre dans sa cage.

4 h. 15. On commence à faire barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

5 h. Le liquide semble commencer à se teinter très légèrement. Il est d'un blanc moins pur.

5 h. 15. L'acide sulfurique est très légèrement teinté; il a pris une couleur d'un jaune très pâle, visible sur fond blanc, très peu appréciable (1 ½ après l'injection).

26 janv. Animal bien portant.

3 h. 25. *Injection stomacale de 5 cc. terpinol* mêlés à 30 cc. eau et suivis d'une injection de lavage. On détache ensuite l'animal et on le laisse libre dans sa cage.

3 h. 40. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

4 h. 40. Pas de coloration de l'acide sulfurique.

5 h. Pas de coloration appréciable.

5 h. 40. On cesse l'expérience. Animal bien portant, coloration douteuse de l'acide sulfurique; il paraît simplement un peu moins limpide, légèrement grisâtre sur fond blanc. Il exhale une faible odeur de terpinol, mais nettement appréciable.

27 janvier. Animal bien portant.

3 h. 45. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

Injection rectale de 4 cc. de terpinol pur. On bouche le rectum pendant un quart d'heure avec le doigt; le lavement est bien gardé.

4 h. 45. L'acide est très légèrement teinté; sur fond blanc il paraît un peu grisâtre.

On cesse l'expérience.

5 h. 15. Même aspect de l'acide sulfurique, peut-être un peu plus accusé, teinte très pâle, d'un gris jaunâtre, odeur faible, peu prononcée.

La muselière n'exhale pas l'odeur de terpinol.

28 janv. Animal bien portant.

3 h. *Injection sous-cutanée de 2 cc. de terpinol* mêlés à 2 cc. eau.

On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

3 h. 30. Pas de coloration de l'acide.

Injection sous-cutanée de 2 cc. terpinol dissous dans 2 cc. alcool.

4 h. 15. L'acide paraît s'être très légèrement teinté. Sur fond blanc, il se montre d'un blanc moins pur, gris jaunâtre.

5 h. 10. On cesse l'expérience.

L'acide présente une teinte jaune pâle très nette sur un fond blanc.

30 janv. Urine à odeur de terpinol, non albumineuse, réductrice. L'épreuve de la phénylhydrazine montre que la réduction est bien due au sucre.

Midi. *Injection stomacale de 5 cc. terpinol* dissouts dans 5 cc. alcool et additionnés de 30 cc. d'eau. On fait ensuite une injection d'eau de lavage.

3 h. 10. Animal apathique, faible, plongé dans une sorte de torpeur.

On fait barboter l'air de l'inspiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

3 h. 20. L'acide est déjà légèrement teinté en jaune très pâle.

3 h. 30. Teinte jaune-paille de l'acide.

3 h. 45. Teinte jaune-serin.

4 h. 15. Teinte jaune-citron, chartreuse jaune.

On interrompt l'expérience. On change l'acide.

4 h. 40. On reprend le barbotage avec de l'acide incolore.

5 h. 15. L'acide s'est à peine teinté; il est d'un jaune très pâle, à peine appréciable, visible seulement sur fond blanc. L'élimination est donc en voie de diminution et beaucoup plus faible.

On cesse l'expérience. Animal amélioré.

Trouvé mort le lendemain. Rien d'anormal à l'autopsie. Pas de méthémoglobine. Urine à odeur de terpinol, réductrice.

Exp. XXI. — Lapin jeune.

Eucalyptol. Injection stomacale. Traces dans l'air expiré un quart d'heure après.

7 déc. 1892. 3 h. 30. *Injection stomacale de 2 cc. eucalyptol* émulsionnés dans 30 cc. eau.

Injection de lavage ensuite.

On laisse l'animal libre pendant quelques minutes.

3 h. 35. On commence à faire barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

3 h. 40. Le liquide semble jaunir légèrement, douteux.

3 h. 45. La teinte est nette, mais encore très pâle.

3 h. 50 Teinte jaune paille.

4 h. Teinte jaune d'or.

4 h. 20. Couleur chartreuse jaune.

4 h. 30. On suspend l'expérience. On change l'acide sulfurique. L'animal est faible, somnolent.

4 h. 35. On recommence le barbotage dans le nouvel acide.

4 h. 45. Le liquide semble légèrement jauni. Teinte douteuse.

5 h. 30. On cesse l'expérience.

Le lapin est faible, somnolent; il ne peut pas se tenir debout sur ses pattes. Il a l'air endormi ou dans une sorte d'ébriété. Quand il veut marcher, il roule sur le flanc.

Exp. XXII. — Lapin jeune.

Eucalyptol. Injection rectale. Élimination pulmonaire un quart d'heure après.

8 déc. 1892. 3 h. 28. *Injection rectale de* 2 *cc. eucalyptol* + 2 cc. eau, avec légère perte. On fait barboter l'eau de l'expiration dans SO^4H^2 pur, incolore.

3 h. 40. Le liquide semble se teinter légèrement.

3 h. 50. Teinte jaune pâle nette de l'acide sulfurique.

Une partie du lavement a été rendue.

4 h. Teinte jaune-paille de l'acide sulfurique.

4 h. 15. Teinte jaune d'or. On cesse l'expérience. Le lapin ne présente rien d'anormal.

Exp. XXIII. — Lapin jeune.

Eucalyptol. Injections sous-cutanées. Élimination pulmonaire très faible.

3 h. 45. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

3 h. 50. Pas de coloration. *Injection sous-cutanée de* 1 *cc. eucalyptol* émulsionné dans 3 cc. eau.

4 h. Acide sulfurique toujours incolore sur fond blanc.

4 h. 10. Très légère teinte, encore douteuse.

4 h. 20. La teinte est plus nette, mais elle est d'un jaune extrêmement pâle, appréciable sur fond blanc.

4 h. 30. Jaune-paille très pâle. Animal bien portant.

5 h. 15. On arrête l'expérience. Animal bien portant.

L'acide sulfurique examiné de jour, le lendemain, ne présente qu'une teinte d'un jaune très pâle.

10 déc. 3 h. 10. On fait barboter l'eau de l'expiration dans de l'acide sulfurique incolore.

3 h. 15. Pas de coloration.

Injection sous-cutanée de 2 *cc. Eucalyptol.* émultionnés dans 5 cc. eau.

3 h. 30. L'acide paraît s'être légèrement teinté.

3 h. 45. Teinte jaunâtre très pâle.

4 h. Teinte jaune paille.

4 h. 30. Teinte jaune-paille.

5 h. 20. On cesse l'expérience. Animal bien portant.

La teinte vue de jour est toujours jaune-paille, plus pâle que lors de injection stomacale ou rectale.

Exp. XXIV. — Lapin.

Menthol. Injections stomacales et rectales. Pas d'élimination pulmonaire.

4 mars 1893. 4 h. 15. *Injection stomacale de* 0,50 *menthol* dans 4 cc. huile d'olives et suivie d'une injection d'eau de lavage.

4 h. 30. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur.

5 h. 10. On arrête l'expérience. Lapin bien portant.

On chauffe l'acide sulfurique (Dans le cas de menthol, l'acide chauffé vire au jaune comme pour le camphre, au rouge-orange si la proportion est forte).

L'acide sulfurique dans lequel a barboté l'air de l'expiration est resté incolore, inodore. Chauffé, cet acide ne jaunit pas, mais devient un peu plus grisâtre.

6 mars. 2 h. 50. *Injection stomacale de* 1 *gr. menthol*, dissous dans un d'alcool, puis dans 5 cc. d'huile d'olives (On obtient ainsi une solution très complète).

3 h. 10. On fait barboter l'air de l'expiration dans le même acide sulfurique qui a servi pour l'expérience précédente.

5 h. 30. On cesse l'expérience avec quelques interruptions. L'acide n'exhale pas d'odeur de menthe. Chauffé, il devient seulement un peu grisâtre, mais ne se colore pas en jaune.

8 mars. Midi 15. *Injection stomacale de* 1 *gr.* 50 *menthol* dissous dans un peu d'alcool, puis dans 8 cc. d'huile d'olives.

3 h. 15. Animal bien portant. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur.

5 h. On cesse l'expérience. L'acide sulfurique ne se colore pas en jaune quand on le chauffe. Résultat négatif.

9 mars. 3 h. 30. *Injection rectale de* 1 *gr. menthol* alcoolisé dans 4 cc. huile d'olive. Le lavement est gardé. Barbotage dans SO^4H^2 pur.

5 h. 30. On cesse l'expérience.

L'acide sulfurique est inodore, incolore. Chauffé, il devient légèrement grisâtre, mais ne se colore pas en jaune. Résultat négatif.

L'animal est bien portant ; il a beaucoup uriné. Urine limpide, non réductrice, odeur mentholée.

10 mars. 3 h. 20. *Injection rectale de* 1 *gr. menthol* dans 4 cc. d'alcool aqueux.

On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur.

4 h. 30. Interruption. L'acide n'est pas coloré, inodore et ne devient pas jaune en le chauffant.

4 h. 45. On reprend le barbotage.

5 h. 30. On cesse l'expérience. Acide non coloré, ne virant pas au jaune quand on le chauffe.

Animal bien portant.

! Exp. XXV. — Lapin.

Camphre. Injections stomacales d'huile camphrée. Pas d'élimination pulmonaire.

13 février 93, 3 h. 30. *Injection stomacale de* 4 *cc. d'huile camphrée* (au 1/10), soit 0,40 *camphre*. On l'a fait suivre d'une injection d'eau.

4 h. à 4 h. 15. Barbotage de l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore. Pas de coloration.

4 h. 30 à 4 h. 45. Barbotage. Pas de changement.

5 h. à 5 h. 30 Barbotage. Pas de changement de coloration.

5 h. 35 à 5 h. 45. Barbotage. Même aspect. L'acide est un peu grisâtre, vu sur un fond blanc. On cesse l'expérience. Animal bien portant.

14 février. Midi 30. *Injection stomacale de* 6 *cc. d'huile camphrée.*

2 h. 40. Barbotage de l'air de l'expiration dans le même acide que la veille, dont la teinte est devenue seulement légèrement grisâtre sur fond blanc. Animal bien portant.

3 h. 20. Pas de changement. Interruption.

3 h. 30 à 4 h. 30. Barbotage. La teinte grisâtre de l'acide paraît s'être légèrement accentuée, mais reste faible.

Le lendemain, on chauffe cet acide, il se fonce légèrement mais ne vire pas au jaune. Pas d'odeur spéciale.

Une expérience comparative avec le camphre montre qu'à froid le camphre ne colore pas SO^4H^2. Mais à chaud, même avec une très faible quantité, quand l'acide va commencer à répandre des vapeurs, il se teinte en jaune-orange en commençant par les bords de la capsule. Si on continue à chauffer, la solution brunit, puis se charbonne.

Il n'y a donc pas eu d'élimination appréciable ; la teinte grisâtre observée n'est pas caractéristique.

15 févr. 3 h. *Injection sous-cutanée de* 2 *cc. alcool camphré*, soit 0,20 camphre.

3 h. 45 à 5 h. 15. Barbotage de l'air d'expiration dans acide sulfurique pur, incolore.

L'acide semble, sur un fond blanc, avoir pris une teinte légèrement grisâtre, à peine appréciable.

Si on le chauffe dans une capsule, la teinte s'accentue très légèrement, mais ne vire pas au jaune. Pas d'odeur caractéristique. Résultat négatif.

Exp. XXVI. — Lapin.

Camphre. Injection stomacale d'huile camphrée. Pas d'élimination pulmonaire.

22 févr. 93. Midi 15. *Injection stomacale de* 12 *à* 13. *cc. d'huile camphrée* (soit environ 1,20 à 1,30 de camphre; l'huile étant au 1/10).

h. 40. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pu , incolore.

Animal bien portant.

h. 45. Convulsions. On interrompt l'expérience.

Les convulsions ne se répètent pas.

4 h. 15. On recommence le barbotage.

5 h. On cesse l'expérience. Animal bien portant.

L'acide présente une teinte légèrement grisâtre, peu appréciable. En le chauffant, la teinte grise s'accentue un peu et il s'exhale une très faible odeur légèrement musquée, mais non camphrée. Pas de teinte jaune.

Résultat négatif, à cause de l'absence de teinte jaune en chauffant.

Exp. XXVII. — Lapin adulte.

Camphre. Injections stomacales d'alcool camphré. Pas d'élimination pulmonaire.

17 févr. 93. 3 h. 10. *Injection stomacale de 4 cc. d'alcool camphré,* soit 0,40 *camphre,* suivie d'une injection d'eau.

3 h. 50. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

5 h. 45. On cesse l'expérience. L'acide sulfurique ne présente qu'une légère teinte grisâtre sur fond blanc, douteuse. Pas d'odeur. Animal bien portant.

En chauffant cet acide le lendemain jusqu'à production de vapeurs blanches, il ne change pas notablement de couleur. Il exhale une légère odeur musquée. En ajoutant une trace de camphre, il vire au jaune.

18 févr. Midi 15. *Injection stomacale de 6 cc. alcool camphré* suivie d'une injection d'eau.

3 h. à 5 h. Barbotage de l'air expiré dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

Pas de changement appréciable de couleur de l'acide. Pas d'odeur camphrée. En le chauffant, l'acide ne change pas notablement de couleur, ne vire pas au jaune. Il exhale une odeur très faiblement musquée. Animal bien portant.

Exp. XXVIII. — Lapin adulte.

Copahu et cubèbe. Extrêmement faibles traces dans l'air expiré après l'injection de très hautes doses de baume de copahu. Résultat négatif avec l'extrait de cubèbe.

14 juin 93. 3 h. 30. *Injection stomacale de 5 cc. baume de copahu* mêlés à 10 cc. huile d'olives. On fait ensuite une injection d'eau.

5 h. 30 à 6 h. 30. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur. Pas de coloration.

15 juin. Midi. *Injection stomacale de 5 cc. baume de copahu* dissous dans 5 cc. huile d'olives et émulsionnés dans 30 cc. eau.

3 h. à 4 h. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur. Pas de coloration.

4 h. 45 à 5 h. 35. Barbotage. Pas de coloration.

17 juin. 9 h. 15. *Injection stomacale de 5 cc. baume de copahu* liquéfié avec 2 cc. d'alcool. On fait ensuite une injection de 30 cc. d'eau.

9 h. 45. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore.

10 h. 40. On cesse le barbotage. Pas de coloration.

11 h. 30 à 11 h. 50. Barbotage. Pas de coloration.

Midi. *Injection stomacale de* 10 *cc. baume de copahu* mêlés avec 3 cc. d'alcool.

3 h. 30. Barbotage dans le même acide sulfurique qui a déjà servi le matin et qui est resté incolore.

4 h. Teinte jaunâtre douteuse, à peine appréciable.

4 h. 30. Teinte jaune très pâle, visible sur un fond blanc.

5 h. 15. Teinte jaune-paille très pâle, mais nette sur un fond blanc et par comparaison avec de l'acide pur. On cesse le barbotage. Animal bien portant.

En chauffant l'acide, la teinte jaunâtre ne s'accentue pas, mais prend un ton légèrement rosé.

20 juin. Animal un peu amaigri.

9 h. 45. *Injection stomacale de* 3 *cc. extrait éthéré de cubèbe* additionnés de 1 cc. d'huile et suivie d'une injection de 30 cc. eau.

10 h. 10 à 10 h. 35. Barbotage de l'air expiré dans de l'acide sulfurique pur incolore. Pas de coloration de l'acide.

11 h. 30 à 12 h. 15. Barbotage. Pas de coloration de l'acide.

12 h. 30. *Injection stomacale de* 3 *cc. extrait éthéré de cubèbe* pur ; on fait ensuite par la sonde une injection de 30 cc. eau.

3 h. 30 à 4 h. 30. Barbotage dans le même acide sulfurique. Pas de coloration.

5 h. à 5 h. 45. Barbotage. Pas de coloration.

On cesse l'expérience. L'acide sulfurique dans lequel a barboté l'air expiré est resté incolore; il n'exhale aucune odeur caractéristique. Sa teinte ne se modifie pas notablement quand on le chauffe. L'animal est un peu affaibli; il a une selle diarrhéique pâteuse à odeur de cubèbe. On le trouve mort le lendemain. A l'autopsie, congestion intestinale avec plaques ecchymotiques; liquide diarrhéique à odeur de cubèbe. Aliments dans l'estomac. Reins congestionnés.

Urine limpide, ambrée, exhalant l'odeur de cubèbe et renfermant une grande quantité de résine. Traces d'albumine.

Créosote, oléocréosote, gaïacol.

Les préparations de goudron, qui doivent pour une large part leur activité à la créosote, jouissent d'une renommée universelle pour le traitement des maladies des voies respiratoires.

La *créosote*, introduite dans la thérapeutique par Reichenbach, vulgarisée longtemps après par Bouchard et Gimbert, est actuellement l'un des médicaments les plus employés dans le traitement de la phtisie pulmonaire. Mais si l'accord est assez général sur les services qu'elle peut rendre, il est loin d'en être de même quand il s'agit d'interpréter ceux-ci.

On admet le plus généralement une action locale sur les poumons, due à l'élimination de la créosote par cette voie. On a signalé une odeur particulière de l'haleine paraissant confirmer cette hypothèse, mais les causes d'erreur dans une pareille appréciation sont nombreuses. E. Labbée[1] dit qu'une élimination par les poumons est très probable, mais que les analyses font malheureusement défaut. Rossbach considère d'autre part comme très invraisemblable le passage du phénol dans l'air expiré. Saillet[2], dans un travail récent sur la présence de la créosote dans les urines, déclare l'avoir cherchée en vain dans l'air expiré. Grasset et Imbert n'ont pu en constater que de faibles traces dans les produits de l'expectoration des douze premières heures après l'injection sous-cutanée ou rectale [3].

La créosote est un mélange de plusieurs phénols dont la proportion et la nature varient selon la provenance. Parmi ceux-ci, l'un des plus importants est le *gaïacol* ou méthylpyrocatéchine qui présente l'odeur spéciale de la créosote et qui lui a été souvent préféré dans ces dernières années, comme étant un produit défini et constant.

L'*oléocréosote* est un éther oléique de la créosote préparé par M. Diehl et proposé par lui comme moins irritant que la créosote pour les voies digestives. Il se dédouble dans l'organisme en ses constituants, créosote et acide oléique. Des expériences physiologiques ont été faites avec ce corps par M. le prof. Prevost[4] et publiées récemment ; il est beaucoup moins toxique que la créosote.

Nos recherches ont été faites avec la créosote, l'oléocréosote, et le gaïacol, sur des lapins et des chats. Or, quel que soit le mode d'administration, l'heure de l'injection, en variant les procédés analytiques, nous nous sommes convaincu que la créosote ou le gaïacol ne peuvent le plus habituellement pas être décelés dans l'air expiré. Ce n'est qu'exceptionnellement, avec des doses très fortes et toxiques, que nous avons pu en reconnaître des traces. D'autre part, la recherche de ces corps effectuée directement sur les poumons après la mort, nous a permis

[1] E. Labbée. Art. Créosote du *Dict. encycl. des Sc. méd.*, p. 103.
[2] Saillet. *Bullet. gén. de thérap.* Avril et août 1892.
[3] Grasset et Imbert. *Bull. gén. thérap.* 1892, t. CXXII, p. 493.
[4] J.-L. Prevost. *Rev. méd. Suisse rom.*, 1893. p. 102 et mémoire suivant, p. 48.

d'y constater leur présence, tout au moins après l'emploi de hautes doses. Il faut donc admettre qu'une faible proportion de créosote à l'état libre peut imprégner les poumons, mais qu'à cause de son peu de volatilité, il n'en passe généralement pas dans l'air expiré des quantités appréciables. Quant à la saveur de créosote signalée souvent par les malades à la suite de lavements ou d'injections sous-cutanées, elle est due vraisemblablement à une élimination salivaire; les plus faibles traces dans ce liquide d'un corps aussi odorant suffisent pour impressionner nettement le goût.

Pour rechercher la créosote ou le gaïacol dans l'air expiré nous avons utilisé diverses méthodes.

Tantôt nous avons fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure ou alcoolisée qui était ensuite agitée avec du chloroforme pour extraire la créosote. On décante le chloroforme, on l'évapore à froid en présence d'un peu d'eau; le résidu aqueux, pour peu qu'il renferme une trace de créosote, jaunit si on l'additionne d'un demi-volume d'acide azotique et qu'on sursature ensuite par l'ammoniaque.

Tantôt nous avons fait barboter l'air de l'expiration dans une solution extrêmement étendue de perchlorure de fer, légèrement acidifiée par l'acide chlorhydrique. La teinte à peine sensible de cette solution, d'un jaune très pâle, vire au jaune orangé en présence d'une trace de créosote ou de gaïacol; ce changement est très net surtout si on compare avec la teinte de la solution primitive, et s'accentue peu à peu.

Enfin nous avons essayé également de faire barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur auquel nous ajoutions de temps en temps un cristal de nitrite de soude. Les phénols donnent dans ces conditions une couleur brun noir qui se montre d'abord autour du cristal.

Exp. XXIX. Lapin adulte.

Créosote. Injections stomacales d'huile créosotée. Pas d'élimination pulmonaire.

9 février 1893. Midi. *Injection stomacale de 4 cc. d'huile créosotée* renfermant 1/3 de créosote pure (huile d'olive, 2 p.; créosote de hêtre, 1 p.). On injecte ensuite 30 gr. d'eau pour laver la sonde.

L'animal mange quelques carottes.

3 h. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau très faiblement teintée par le perchlorure de fer et légèrement acidulée par acide chlo-

rhydrique. La couleur est vin blanc très pâle à reflets verdâtres. On conserve comme témoin une partie de la solution.

4 h. On interrompt le barbotage. Pas de changement de teinte de la solution ferrique, examinée sur fond blanc, en comparant avec la solution témoin.

(La moindre trace de créosote fait virer la teinte au jaune rougeâtre, plus ou moins orangé).

4 h. 15. On reprend le barbotage.

4 h. 45. Pas de changement de teinte de la solution, même en rinçant avec un peu de la solution le tube de l'entonnoir-muselière.

On cesse l'expérience. Animal bien portant.

10 février. Animal bien portant.

10 h. *Injection stomacale de* 6 *cc. d'huile créosotée* au tiers, suivie d'une injection d'eau.

Midi. Animal bien portant, cependant un peu moins vif.

Injection stomacale de 4 *cc. d'huile créosotée* au tiers, suivie d'une injection d'eau.

De suite après, l'animal devient faible, il trébuche, se tient avec peine sur ses pattes; quelques secousses fibrillaires.

De midi 15 à midi 30, on fait barboter l'air de l'expiration dans la même eau teintée au perchlorure de fer qui avait été employée la veille et dont la couleur n'a pas changé.

Pas de changement de teinte. L'animal est très faible et présente de temps en temps de légers mouvements convulsifs et des secousses fibrillaires; dans sa caisse, il s'affaisse et ne peut se tenir debout.

2 h. 30. On recommence le barbotage avec la même solution. L'animal est amélioré, il est beaucoup moins faible et ne présente plus de secousses convulsives.

3 h. 30. On interrompt l'expérience. Pas de changement de teinte.

4 h. 15. On reprend le barbotage.

4 h. 45. Interruption. Pas de changement de teinte.

5 h. Reprise du barbotage.

5 h. 20. On cesse l'expérience. Pas de teinte de la solution. Résultat négatif. On lave également avec la solution le tube et l'entonnoir sans modifier la couleur.

Animal bien portant.

Le lendemain, la teinte de la solution n'a pas changé. Animal bien portant.

Exp. XXX. — Lapin.

Créosote. Injection rectale d'une dose toxique d'huile créosotée. Pas d'é mination pulmonaire. Trachéotomie.

14 mars 1893. 3 h. 15. *Injection rectale de* 4 *cc d'huile créosotée* au ti (1 de créosote pour 2 huile d'olive).

On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau renfermant un peu de perchlorure de fer et d'acide chlorhydrique et dont la teinte est très pâle, à peine sensible. Cette solution se colore aisément en jaune rougeâtre, avec une trace de créosote.

3 h. 30. Animal très affaibli. Légers mouvements convulsifs des pattes.

3 h. 45. État comateux. La respiration devient difficile avec la muselière. Trachéotomie. On adapte le tube respiratoire à la canule trachéale; la respiration s'effectue convenablement. On continue à faire barboter dans le réactif l'air de l'expiration.

6 h. On cesse l'expérience. L'animal est refroidi, toujours plongé dans le coma, inerte; de temps en temps une petite secousse fibrillaire d'une patte. On l'achève.

La solution de perchlorure de fer acidifié ne s'est pas teintée. Elle présente la même couleur, vin blanc très pâle, que la solution témoin.

Exp. XXXI. — Lapin adulte, poids 2500 gr.

Oléocréosote. Injections stomacales. Pas d'élimination pulmonaire.

11 déc. 4 h. *Injection stomacale de 10 cc. oléate de créosote* suivie d'une injection d'eau.

13 déc. Animal bien portant. Urines foncées à odeur de créosote, présentant une réaction forte avec SO^4H^2 pur et un cristal de nitrite de soude (couleur brun noir).

3 h. 10. *Injection stomacale de 10 cc. oléate de créosote* suivie d'une injection d'eau. On laisse ensuite un quart d'heure l'animal dans sa cage pour qu'il mange et nettoie sa bouche.

3 h. 35. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore, en présence de quelques cristaux de nitrite de soude. Pas de coloration.

De temps en temps on projette dans l'acide quelques cristaux de nitrite de soude.

4 h. Légère teinte violacée, très pâle; le liquide est opalescent. Aucune coloration autour du cristal.

5 h. La teinte violacée s'est presque effacée. La solution est simplement opalescente. Pas de coloration manifeste en ajoutant de nouveaux cristaux de nitrite. On cesse l'expérience. Animal bien portant. On essaie l'action des vapeurs de gaïacol sur l'acide du flacon en plaçant dans la muselière de caoutchouc un morceau de ouate imbibé de gaïacol et en faisant un peu de soufflet. L'air paraît se charger bien peu de vapeurs de gaïacol car ce n'est qu'au bout de plusieurs minutes que le liquide prend une teinte légèrement grisâtre qui ne s'accentue guère. D'autre part quelq es gouttes d'une solution aqueuse étendue de gaïacol versée dans le fl con contenant l'acide colore celui-ci en noir foncé.

5 h. *Injection stomacale de 10 cc. oléate de créosote.*

14 déc. Bien portant.

3 h. 15. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'acide sulfurique pur, incolore, contenant quelques cristaux de nitrite de soude.

4 h. 15. L'acide présente une teinte jaune grisâtre très pâle. On ajoute de nouveau quelques cristaux.

5 h. 15. Même aspect. On arrête l'expérience. La teinte est à peine sensible. Animal bien portant.

Exp. XXXII. — Lapin.

Oléocréosote. Injections stomacales. Pas d'élimination pulmonaire.

11 nov. 92. 4 h. *Injection stomacale de 8 cc. oléate de créosote* (Diehl) avec 40 cc. eau.

12 nov. 10 h. 30. Injection stomacale de 4 cc. *oléate de créosote* avec 40 cc. eau.

3 h. 20. On fait barboter dans de l'eau pure l'air de l'expiration.

4 h. 40. Interruption du barbotage.

On agite l'eau du barbotage avec quelques cc. de chloroforme. On décante le chloroforme. On l'évapore doucement à froid en présence d'un peu d'eau. Le résidu aqueux traité par l'acide nitrique, puis par l'ammoniaque, ne présente aucune coloration jaune. Résultat négatif.

Nota. Des expériences semblables ont été faites avec d'autres lapins en variant les heures et les doses de l'injection stomacale. Le résultat a été également négatif.

Exp. XXXIII. — Lapin adulte.

Oléocréosote. Injections sous-cutanées. Pas d'élimination pulmonaire.

21 sept. 1892. *Injection hypodermique de 4 cc. oléate de créosote.*

22 sept. Rien d'anormal.

3 h. 20. *Injection sous-cutanée de 8 cc. d'oléate de créosote.*

4 h. 15. On fait barboter l'air de l'expiration dans de l'eau pure jusqu'à 5 h, 45.

L'eau dans laquelle a barboté l'air de l'expiration n'exhale pas d'odeur de créosote. Traitée par l'acide azotique, puis par l'ammoniaque, elle ne se teint pas en jaune.

23 sept. Animal bien portant.

On fait, de 3 h. 15 à 3 h. 45, barboter l'air de l'expiration dans la même eau que la veille. L'examen direct de cette eau est négatif.

On l'agite alors en plusieurs portions dans la burette de Mohr avec du chloroforme. On décante le chloroforme, on l'évapore doucement en présence d'un peu d'eau. Le résidu aqueux n'exhale pas l'odeur de créosote; examen négatif avec l'acide nitrique et l'ammoniaque, ainsi qu'avec une solution très étendue de perchlorure de fer.

24 sept. L'urine renferme un peu de créosote libre et beaucoup de combinée (éthers sulfoconjugués).

Exp. XXXIV. Chatte adulte.

Gaïacol. Injections sous-cutanées de doses toxiques. Traces dans l'air expiré.

20 sept. 11 h. 30. *Injection hypodermique de* 0.50 *gaïacol* dans 1.50 huile d'olives.

L'après-midi, depuis 2 h. 30, on fait barboter l'air de l'expiration pendant environ deux heures, dans de l'eau. Examen de l'eau négatif. Pas de coloration avec l'acide nitrique et l'ammoniaque.

L'animal est somnolent, affaibli. Il bave et larmoie. Urine brune.

21 sept. 3 h. Le chat est tremblotant, offrant des mouvements fibrillaires des muscles, surtout de la tête, et des oreilles, il est faible, se tient mal sur ses jambes et a la démarche comme ataxique. L'urine est brunâtre. On fait barboter pendant 1 ¼ h. dans de l'eau l'air de l'expiration.

Examen direct de l'eau négatif avec NO^3H, puis ammoniaque pure ainsi qu'avec Fe^2Cl^6 très étendu.

L'eau de barbotage, environ 40 cc., est alors agitée avec du chloroforme. On évapore le chloroforme en présence d'un peu d'eau, en soufflant à froid. Le liquide clair, filtré, est traité par NO^3H, sans changement de couleur, puis sursaturé avec de l'ammoniaque, le liquide paraît se teinter en jaune très légèrement. *En somme, l'examen peut être considéré comme indiquant une faible trace de gaïacol.*

La coloration obtenue avec l'ammoniaque et acide nitrique quoique faible, est cependant nette au bout d'un certain temps, surtout si on la compare avec une solution témoin traitée dans les mêmes conditions.

23 sept. 11 h. *Injection sous-cutanée de* 0.75 *de gaïacol* dans 1.75 huile.

Après-midi : de 4 h. à 5 h. on fait barboter l'air de l'expiration.

L'animal est faible; salivation abondante.

L'examen direct de l'eau de l'expiration avec l'acide nitrique et l'ammoniaque est négatif.

24 sept. Le chat est trouvé mort. On ne retrouve pas la trace des injections hypodermiques. Poumons congestionnés. Un peu d'urine sanguinolente dans la vessie.

Le sang, examiné au spectroscope ne présente pas la raie de la méthémoglobine.

L'eau dans laquelle a barboté l'air expiré, formant un total de 50 cc., est agitée dans la burette de Mohr avec 3 cc. environ de chloroforme. On la décante après repos et on l'évapore à froid au soufflet, en présence d'un peu d'eau. On filtre; on a 2 cc. de liquide : avec NO^3H : rien; l'addition de l'ammoniaque en excès produit une teinte jaune pâle nette (jaune-paille). Avec Fe^2Cl^6 extrêmement étendu, teinte jaune-serin, tandis qu'une solution témoin traitée de la même façon reste à peine teintée.

Il y a donc une trace évidente de gaïacol.

Les *poumons* avec la *trachée* sont divisés, pilés et distillés avec de l'eau simple (sans acide). Le liquide distillé est incolore.

Traité directement il donne une réaction nette avec NO^3H puis NH^3

(jaune-serin) et une teinte jaune avec Fe^2Cl^6 très étendu. Rien de net avec eau brômée, peut-être une légère opalescence douteuse.

Après traitement au chloroforme (agité avec 2 cc., évaporé en présence d'eau) les réactions deviennent beaucoup plus fortes. Jaune-serin intense avec NO^3H et ammoniaque; jaune rougeâtre avec Fe^2Cl^6 étendu.

Nota. Une expérience analogue faite sur un chat n'a pas permis de constater la présence du gaïacol dans l'air expiré, mais on put en déceler des traces dans le tissu pulmonaire.

Exp. XXXV. — Lapin adulte.

Gaïacol. Injections sous-cutanées. Absence dans l'air expiré, présence dans le tissu pulmonaire. Elimination biliaire et urinaire.

16 janv. 93. 3 h. 30. *Injection sous-cutanée de ½ cc. de gaïacol* dissous dans de l'alcool aqueux (4 cc.), en deux endroits différents.

3 h. 40. On fait barboter l'air de l'expiration dans une solution très étendue de perchlorure de fer acidulée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique. La teinte de cette solution est d'un jaune très pâle; on conserve à part une partie de cette solution pour apprécier par comparaison le changement de couleur. La teinte au début de l'expérience est celle du vin blanc ordinaire dit « petit blanc. »

4 h. 30. On interrompt l'expérience. Pas de changement de coloration de la solution de perchlorure.

4 h. 40. On recommence le barbotage.

5 h. 15. On cesse l'expérience. Pas de changement de couleur du liquide. On rince le tube et l'entonnoir avec un peu d'eau qu'on ajoute au liquide sans amener de changement.

L'animal est simplement un peu affaibli; il paraît peu impressionné.

17 janv. Barbotage dans le même liquide de 3 h. à 3 h. 30. Pas de coloration.

18 janv. 3 h. *Injection sous-cutanée en deux endroits de 1 ¼ cc. de gaïacol* dissous dans 8 cc. d'eau alcoolisée.

3 h. 10. On fait barboter l'air de l'expiration dans la même eau légèrement teintée de perchlorure de fer et acidulée par HCl.

4 h. Pas de changement de teinte. On interrompt l'expérience pendant dix minutes. Animal bien portant.

4 h. 45. On arrête l'expérience. Pas de changement de teinte de la solution sensible. Animal bien portant.

19 janv. 3 h. 30. *Injection sous-cutanée de 2 cc. gaïacol* dissous dans 2 cc. d'alcool aqueux.

3 h. 45. On fait barboter l'air de l'expiration dans la même solution de perchlorure de fer très étendu et acidulé (couleur vin blanc pâle).

5 h. 30. On cesse l'expérience. Pas de coloration de la solution. . i-mal bien portant.

20 janv. 3 h. 15. *Injections sous-cutanées de 4 cc. gaïacol* additionnés de 4 cc. alcool.

3 h. 30. On fait barboter l'air de l'expiration dans la même solution étendue, acidulée, de perchlorure de fer, d'une teinte d'un jaune extrêmement pâle.

5 h. Pas de changement de coloration de la solution. On interrompt l'expérience. La respiration est plus faible, l'animal est plongé dans une sorte de coma. Il n'a pas eu de convulsions, ni tremblements. Il est refroidi.

5 h. 10. On recommence le barbotage. La respiration est normale. Etat comateux.

5 h. 30. On arrête l'expérience. Animal comateux. Respiration normale.

Pas de changement de teinte du liquide.

21 janv. Trouvé mort.

Examen chimique :

L'*urine* recueillie après la mort dans la vessie est distillée : 1° seule : louche léger avec eau bromée, puis précipité ; 2° avec So^4H^4, louche fort avec eau bromée, puis fort précipité.

Bile verte recueillie dans la vésicule. Distillée avec So^4H^4 après l'avoir étendue d'eau. — Le liquide distillé se colore en jaune serin par NO^3H ; la teinte devient orangée avec ammoniaque. — Une solution très étendue, presque incolore de Fe^2Cl^6, la même qui a servi pour le barbotage, se teinte peu à peu en jaune d'or avec reflets rouge brun. — Pas de louche net avec l'eau bromée. — *Il y a donc élimination biliaire.*

Poumons. Lavés et coupés en menus fragments. — Distillés d'abord seulement avec eau : Couleur serin avec NO^3H devenant plus foncée avec ammoniaque ; coloration graduelle jaune d'or rougeâtre d'une solution étendue Fe^2Cl^6; pas de louche net avec eau de brome. — Après distillation, avec SO^4H^2 : idem beaucoup plus accusé. Louche fort et précipité avec eau de brome. Avec NO^3H puis ammoniaque la teinte est jaune orangé foncé, rhum vieux.

Considérations générales

Les expériences qui précèdent nous montrent que les poumons ne constituent pas une voie d'élimination bien active. Les substances volatilisables dont nous avons recherché la présence dans l'air expiré n'y passent généralement qu'à l'état de traces échappant à toute évaluation quantitative ou même ne peuvent y être décelées d'une manière appréciable.

Or nous savons d'autre part que les poumons sont la voie élective d'élimination de l'acide carbonique formé dans l'organisme. Pouvons-nous essayer de nous expliquer pourquoi cette voie si largement ouverte pour l'acide carbonique, l'est si peu pour d'autres substances volatilisables.

On peut d'abord objecter que l'élimination a pu se faire à un moment ou on ne la cherchait pas, et échapper ainsi à l'observation; mais nous avons eu soin de varier beaucoup le moment et la durée de la recherche. C'est ainsi que nous avons reconnu que le passage de l'hydrogène sulfuré dans l'air expiré a lieu presque immédiatement après l'injection et seulement pendant quelques instants. tandis qu'au contraire l'essence de térébenthine ne s'y montre que plusieurs heures après l'injection et d'une façon beaucoup plus prolongée.

On pourrait aussi faire remarquer que la longue durée de l'élimination compense sa faiblesse. De très petites quantités éliminées pendant longtemps arriveraient à faire un total important. Dans nos expériences, la période de recherche a été assez longue ou répétée avec des interruptions; il ne nous a pas paru dans la grande généralité des cas que la durée de l'élimination dut se prolonger beaucoup au delà et souvent même, elle paraissait terminée ou en voie de diminution à la fin de notre expérience.

Ainsi dans l'expérience XIX B., après l'ingestion de 4 gr. d'essence de térébenthine, le maximum de l'élimination paraît avoir été de gr. 0,003 par heure. En supposant que l'élimination se maintint à ce taux-là, il ne passerait dans l'air expiré que 0,072 en 24 heures, soit le $^1/_{55}$ de la dose ingérée. Or nous savons que la durée de l'élimination de l'essence de térébenthine est loin d'être aussi grande; elle ne devient guère appréciable que pendant la 3me heure qui suit l'ingestion, atteint son maximum de la 4me à la 5me heure, diminue ensuite peu à peu et paraît tout à fait terminée avant que 24 heures ne soient écoulées, souvent même beaucoup plus tôt. Il faut tenir compte aussi de la lenteur de l'absorption et du séjour plus ou moins prolongé de la térébenthine dans les voies digestives. La quantité qui passe donc dans l'air expiré est très faible par rapport à celle qui a été ingérée.

Nous pensons qu'il faut apprécier le degré d'importance de quatre facteurs: la volatilité de la substance examinée, la facilité de son absorption, les modifications qu'elle subit dans l'organisme, la prépondérance des autres voies d'élimination.

La volatilité est la condition essentielle. Les corps gazeu passent rapidement dans l'air expiré et ont peu de tendance prendre une autre voie d'élimination; tel est le cas pour l'aci

carbonique. Les liquides volatilisables passeront d'autant mieux qu'ils le seront davantage. Les liquides tels que l'éther, l'alcool, l'acétone l'emportent à cet égard de beaucoup sur des corps tels que la créosote ou le gaïacol.

Mais il importe que la substance gazeuse ou volatilisable conserve ses propriétés en arrivant aux poumons. En effet, elle peut avoir été détruite dans l'économie ou modifiée de telle sorte qu'elle ait perdu ses caractères physiques.

Ainsi l'acide carbonique formé dans l'économie représente le terme ultime des oxydations d'un grand nombre de corps ; il n'a plus de rôle à remplir, il doit s'en aller et comme corps gazeux s'en va par les poumons. Il en est de même pour un gaz inerte tel que l'azote.

Les choses sont différentes avec l'hydrogène sulfuré. Une partie seulement arrivera en nature aux poumons ; une forte proportion sera fixée à l'état de sulfure par les alcalis de l'organisme, puis oxydée pour être éliminée comme sulfate.

Avec l'ammoniaque les phénomènes sont plus complexes. Une partie sera employée à saturer les acides libres de l'organisme, tels que l'acide sulfurique résultant de la dislocation de la molécule albumineuse, une autre partie unie à l'acide carbonique subira une transformation en urée. Ces corps prennent alors la voie d'élimination rénale. On comprend que dans ces conditions, la proportion de carbonate d'ammoniaque susceptible de se mêler à l'air de l'expiration doit être inconstante et très faible, souvent nulle selon l'état de l'organisme et l'utilisation qu'il peut faire de l'ammoniaque.

Il en est de même probablement pour les corps ammoniacaux tels que la triméthylamine.

L'alcool, l'aldéhyde, l'acétone sont en partie détruits par oxydation dans l'organisme et transformés en eau et acide carbonique.

Le chloroforme et surtout l'éther très volatils et moins modifiés dans l'organisme s'éliminent en plus grande quantité par les poumons.

L'essence de térébenthine et les camphres s'oxydent et s'unissent à l'acide glycuronique pour former une combinaison qui passe dans les urines. Une autre partie peut s'éliminer en nature ou après avoir subi quelque modification ; on connaît l'odeur de violette que prend l'urine après l'usage de l'essence de térébenthine.

Les phénols et les corps tels que la créosote qui est un mélange de plusieurs phénols s'unissent pour une large part avec l'acide sulfurique pour former des phénylsulfates alcalins, que l'on retrouve dans l'urine; celle-ci présente souvent une teinte noirâtre due à la présence de produits d'oxydation, tels que des oxyphénols. Une portion se combine aussi avec l'acide glycuronique.

Le troisième facteur que nous avons à apprécier est la prépondérance des autres voies d'élimination. Au premier rang, il faut mettre la sécrétion urinaire. Nous avons vu qu'un grand nombre de corps volatilisables subissent dans l'organisme des modifications qui leur font perdre cette propriété; la plus grande partie passe alors dans l'urine, une faible proportion dans d'autres sécrétions, bile, sueur, salive, etc. Mais les liquides volatils peuvent eux-mêmes passer en nature dans ces divers émonctoires; ainsi on retrouve de l'alcool en nature dans l'urine et diverses sécrétions, de l'essence de térébenthine dans l'urine et dans la bile. Enfin pour les corps gazeux ou très volatilisables il faut tenir compte aussi de l'élimination cutanée.

Telles sont les raisons qui nous paraissent expliquer le peu d'importance de l'élimination pulmonaire pour la plupart des substances que nous avons étudiées.

Examinons maintenant les déductions que l'on peut tirer de ces recherches, au point de vue *thérapeutique.*

La plupart des médicaments prescrits dans le traitement des maladies des voies respiratoires, sont donnés avec l'idée que leur élimination par les poumons et les bronches entraîneront des conséquences favorables pour modifier l'état pathologique. Or nous avons vu que cette élimination est très faible; elle doit être bien minime avec les doses habituellement employées et certainement nulle avec un grand nombre des remèdes dans lesquels malades et médecins mettent toute leur confiance. Mais rappelons-nous que des substances telles que la créosote peuvent circuler à travers les poumons et les imprégner d'une façon trop faible pour passer d'une façon appréciable dans l'air expiré; cependant on peut admettre que la présence de ces faibles quantités dans les poumons entretenue par un traitement prolongé puisse par sa durée provoquer les modifications attendues. Cette observation est sans doute aussi applicable aux substances jouissant d'une volatilité très restreinte ou même nulle et qui

sont cependant d'un usage courant, tels que les résines et les baumes, les benzoates. Il est enfin probable que dans divers cas les résultats favorables obtenus doivent être interprétés autrement et ne tiennent pas à une action locale sur les poumons.

Quoi qu'il en soit, nous préférons pour notre part agir d'une façon plus sûre et plus directe sur les voies respiratoires et recourir à la méthode des inhalations, dans ses divers modes, toutes les fois qu'elle est possible.

Conclusions

Les corps suivants ont été recherchés dans l'air de l'expiration chez le lapin et parfois chez le chat, après injection stomacale, rectale, sous-cutanée ou intraveineuse.

Hydrogène sulfuré: Elimination faible, très rapide et de courte durée.

Ammoniaque et *triméthylamine:* Résultat négatif ou traces douteuses.

Iode: résultat négatif.

Alcool, aldéhyde, acétone: Elimination faible et assez rapide avec de hautes doses. L'*éther* paraît avoir une élimination pulmonaire plus importante.

Essence de térébenthine, terpinol: Traces dans l'air expiré, se montrant tardivement environ trois à quatre heures après l'injection stomacale.

Eucalyptol: Même résultat, mais apparition beaucoup plus rapide dans l'air expiré.

Baume de copahu et *extrait de cubèbe:* Elimination pulmonaire insignifiante ou nulle.

Camphre, menthol: Résultat négatif.

Créosote, oléocréosote, gaïacol : Pas de traces appréciables dans l'air expiré sauf parfois avec des doses très élevées et toxiques, malgré la présence d'une très faible quantité dans les poumons.

En somme, l'élimination pulmonaire pour la plupart des corps cherchés dans ces expériences est très faible ou nulle. On peut en trouver l'explication dans le degré de volatilité de ces corps et la facilité plus ou moins grande avec laquelle ils sont absorbés, dans les transformations qu'ils subissent à travers l'organisme, dans la prépondérance des autres voies d'élimination.

très facilement émulsionnée avec l'eau, ce qui offre une forme très agréable pour l'ingestion de la combinaison comme médicament.

« La formule indiquée plus haut, en donnant la constitution, fait voir que l'oléocréosote est une substance qui ne contient plus de groupe phénolique libre, ce groupe étant lié à l'acide oléique. Par ce fait, la créosote a perdu ses propriétés caustiques. Sous l'influence des différents agents de saponification, cet éther se décompose en reconstituant la créosote et l'acide oléique. Ce dédoublement a lieu aussi dans le tube intestinal d'une façon analogue à la digestion des graisses, mais, comme il s'effectue seulement lentement, la résorption le suit de près et les effets toxiques de la créosote ne sont pas observés, comme le démontrent les expériences faites par M. le prof. Prevost.

« L'acide oléique qui est mis en liberté par ce dédoublement sert encore d'enveloppe à la créosote, et est du reste emplyoé dans l'économie d'une façon analogue à celui qui résulte du dédoublement des graisses. »

PREMIÈRE SÉRIE. *Injection hypodermique ou péritonéale.*

Dans une première série d'expériences, j'ai fait chez des rats, des cochons d'Inde, des lapins, des injections hypodermiques des deux substances. J'ai pu me convaincre, qu'injectée sous la peau, la créosote mélangée à l'huile, ou dans d'autres expériences le gaïacol mélangé à l'huile, produisaient à certaines doses des accidents graves, souvent même mortels, tandis que les mêmes doses, des doses souvent doubles et même plus fortes de créosote combinée à l'acide oléique laissaient l'animal sans réaction ou tout au moins ne produisaient pas d'accidents graves comme dans le premier cas.

Les accidents produits par la créosote ou le gaïacol en simple solution dans l'huile peuvent se résumer ainsi : Quelques minutes après l'injection l'animal devient peu excitable, il offre du larmoiement; bientôt apparaissent des secousses fibrillaires des muscles et un affaiblissement général; la respiration, d'abord accélérée, devient suspirieuse, l'animal se cyanose, se refroidit; puis surviennent souvent des convulsions, qui ne se montre pas toujours généralisées. L'affaiblissement augmente, les mo vements fibrillaires persistent et l'animal succombe dans collapsus. Si la dose n'est pas suffisante pour être mortelle, symptômes s'amendent peu à peu et l'animal se rétablit.

J'ai souvent constaté dans ces cas l'apparition d'une dose notable d'albumine dans les urines. Dans d'autres cas, l'urine devient sanguinolente, elle est quelquefois brunâtre et l'examen spectroscopique fait constater la présence de la raie de la méthémoglobine.

Rien de semblable ne se montre au contraire après l'injection de la créosote combinée qui a pu être injectée à des doses très fortes, sans amener des accidents graves.

Les injections hypodermiques ont produit quelquefois des accidents d'inflammation locale, des abcès caséeux chez les lapins surtout, mais souvent l'absorption progressive de l'huile créosotée ou de l'oléocréosote a pu être complète au bout de quelques jours; les phénomènes inflammatoires ont généralement été plus accusés avec l'huile créosotée qu'avec la créosote combinée.

Voici un certain nombre d'expériences d'injections comparatives faites chez des rats et des cochons d'Inde, qui permettent de se rendre compte de la différence des symptômes obtenus.

Exp. I. — *Injection hypodermique et péritonéale, comparaison de l'oléocréosote et de la créosote mélangée à l'huile.*

Deux jeunes rats albinos, taille moyenne, A. et B.

Rat A.

15 août 1892, 3 h. 15. Injection hypodermique de 0,20 de créosote mélangée à l'huile 33 pour 100.

Pas d'effet notable.

17 août, 2 h. 40. Injection de 0,50 créosote mélange dans le péritoine.

2 h. 42. Convulsions fibrillaires des muscles, l'animal tombe sur le flanc, abattement, refroidissement; état rappelant l'empoisonnement par le phénol.

2 h. 50. Mouvements fibrillaires, respiration superficielle : affaiblissement.

2 h. 54. Mort.

Autopsie. Inflammation du tissu cellulaire au niveau de la première injection, suppuration caséeuse. Le péritoine ouvert, on constate une corrosion de la surface du foie et de l'épiploon causée par la dernière injection.

Rat B.

15 août 1892, 3 h. 15. Injection hypodermique de 0,30 oléocréosote 33 pour 100.

Pas d'effet notable.

17 août, 2 h. 44. Injection dans le péritoine de 0,50 oléocréosote.

2 h. 50. Un peu de faiblesse, mais pas de symptômes graves.

3 h. 25. Nouvelle injection de 0,80 d'oléocréosote.

4 h. Aucun symptôme appréciable. L'animal est tué par le gaz d'éclairage.

Autopsie. Sous la peau, pas ou très peu de traces de la première injection. Le péritoine n'offre aucune trace d'irritation. On retrouve de l'huile qui indique que les deux injections ont pénétré dans le péritoine.

Exp. II. — *Accidents non mortels par injection hypodermique d'huile créosotée, pas de symptômes par injections de doses plus fortes d'oléocréosote.*

Ratte (taille moyenne).

10 août 1892, 3 h. 05. Injection hypodermique de 0,30 huile créosotée mélange 33 %.

3 h. 20. Affaiblissement notable.

3 h. 30. Clignottement des yeux et larmoiement.

3 h. 35. Quelques secousses fibrillaires ; elle s'affaisse et devient si faible qu'elle ne peut se tenir debout.

11 août. Paraît guérie, urines non albumineuses.

3 h. 30. Injection hypodermique d'*oléocréosote* 0,50.

4 h. 10. Aucun accident. Injection d'*oléocréosote* 1 cc.

13 août. Ne paraît pas malade. On tue l'animal par asphyxie par le gaz d'éclairage.

Autopsie. On retrouve de l'huile infiltrant le tissu cellulaire sous-cutané, qui ne paraît pas enflammé sauf au niveau de la première injection, où se trouve une partie indurée comme caséeuse. Rien à signaler dans les organes.

Exp. III. — *Accidents non mortels par injection d'huile créosotée; pas de symptômes par injection de plus fortes doses d'oléocréosote.*

Rat male (taille moyenne).

10 août 1892, 3 h. 10. Injection hypodermique de 0,40 huile créosotée mélange 33 %.

3 h. 22. Prostration, cignottement des yeux, qui sont pleins de larmes, l'animal y éprouve une cuisson manifeste.

3 h. 50. Faiblesse et légère prostration.

11 août. Il paraît guéri ; urines albumineuses.

3 h. 35. Injection hypodermique d'oléocréosote 0,50.

4 h. 10. Pas d'effet notable. Injection d'oléocréosote 1 cc., pas d'effet.

13 août. Bien rétabli. Il est tué par asphyxie par le gaz d'éclairage

Autopsie. On retrouve de l'huile dans le tissu cellulaire sous-cutan au niveau de la première injection, induration caséeuse blanc jaunâtre du tissu cellulaire. Rien de spécial à signaler dans les organes.

Exp. IV. — *Pas d'effet par injection hypodermique d'oléocréosote ; accidents mortels par même dose d'huile créosotée, hématurie.*

Cochon d'Inde (taille moyenne).

5 août 1892, 3 h. 15. Injection hypodermique d'oléocréosote 1 cc. à 33 %.

3 h. 35. Aucun symptôme.

4 h. 05 Idem.

6 août. Bien rétabli.

8 août, 3 h. 25. Injection hypodermique de 1 cc. créosote, mélange à l'huile à 33 %.

3 h. 35. Affaissement, se couche sur le flanc, respiration lente et superficielle ; il urine.

3 h. 45. Très affaibli. Mouvements fibrillaires des muscles.

4 h. 30. Tout à fait prostré. Urines sanguinolentes.

5 h. Laissé mourant.

9 août. Autopsie. On trouve de l'huile fraîche créosotée dans le tissu cellulaire. Par places injection phlegmoneuse du tissu cellulaire.

Exp. V. *Injection mortelle d'huile créosotée. Hématurie.*

Cochon d'Inde (taille moyenne).

5 août 1892. 3 h. 15. Injection hypodermique de 1 cc. d'huile créosotée, mélange, 33 %.

3 h. 35. Abattement et trémulations fibrillaires.

4 h. 05. Affaiblissement complet, reste sur le flanc, frémissements musculaires.

4 h. 15. Idem. Sécrétion nasale abondante, larmoiement.

Sensibilité obtuse. Les urines brun foncé contiennent du sang ; à l'examen spectroscopique, raie de la méthémoglobine.

5 h. Même état.

6 août. Trouvé mort.

Exp. VI. — *Injection péritonéale d'huile créosotée. Mort rapide.*

Jeune Rat.

8 août 1892. 3 h. 55. Injection péritonéale de 0,30 de créosote *mélangée* à l'huile.

3 h. 57. S'affaisse, tombe sur le flanc en offrant des secousses fibrillaires des muscles. La respiration devient superficielle.

4 h. Mort.

Autopsie. L'injection que l'on avait voulu faire sous la peau a pénétré dans le péritoine. Il n'y a pas trace de rougeur ni de corrosion ; mais il y a une odeur vive de créosote dans la cavité péritonéale ; il n'y a pas de trace d'injection sous la peau.

Exp. VII. *Pas de symptômes par injection d'oléogaïacol, accidents mortels dus à huile gaïacolée à dose moindre. Hématurie.*

Rat male adulte.

3 sept. 1892. 3 h. 50. Injection hypodermique de 1,10 d'oléogaïacol à 33 %.

5 h. Rien d'anormal.

5 sept. Bien portant, ne semble pas s'être ressenti de l'injection. Inject. hypodermique d'oléogaïacol 1,60, à 33 %.

6 sept. Bien portant.

7 sept. 3 h. 30. Idem. Injection de 1 cc. d'*huile gaïacolée* à 33 %.

4 h. Très malade, affaissé.

5 h. 30. État comateux, respiration difficile et bruyante; hémorragie par les points lacrymaux des deux yeux.

8 sept. Trouvé mort.

Autopsie. La vessie contient du sang. Le tissu cellulaire contient de l'huile mais il n'y a pas de trace d'inflammation du tissu cellulaire.

Exp. VIII. *Injection sans effet d'oléocréosote. Injection mortelle d'une dose plus faible d'huile créosotée.*

Jeune Rat.

8 août 1892, 3 h. 40. Injection hypodermique de créosote *combinée*, 1 cc.

3 h. 35. Pas de symptômes nets, peut-être un peu de gêne respiratoire.

4 h. 10. Bien portant.

9 août. Ne paraît point malade.

10 août. Idem.

11 août. Idem. Urines non albumineuses.

3 h. 33. Injection hypodermique de 0,30 d'huile *mélangée* à de la créosote 33 %.

3 h. 55. Larmoiement, affaiblissement général, secousses fibrillaires des muscles.

4 h. 05. Affaiblissement général, ne peut se tenir, torpeur.

4 h. 15. Même état, secousses fibrillaires.

4 h. 30. Laissé dans un état très grave, il semble près de succomber, couché sur le flanc, sans réaction, et offre des secousses fibrillaires.

12 août. Rétabli contre toute attente. Les urines sont albumineuses. Injection de la même dose 0,30 d'huile *mélangée* à créosote; très promptement l'animal est repris de secousses fibrillaires, s'affaisse, la respiration devient très superficielle, et il meurt.

Autopsie. A l'ouverture du péritoine, on constate une vive irritation des parois de l'abdomen, du tissu cellulaire et de la surface du foie.

L'injection avait, paraît-il, pénétré dans la cavité péritonéale.

Deuxième série. — *Ingestion stomacale.*

Dans une seconde série d'expériences, j'ai comparé les pr duits ingérés par voie stomacale chez des lapins, cela dans

but d'examiner leur toxicité comparative, et de pouvoir me rendre compte de l'élimination des phénols. Les phénols sont assez abondants dans l'urine normale du lapin; il était par conséquent important de doser préalablement leur proportion normale et d'expérimenter lorsque cette proportion aurait été déterminée. Plusieurs séries d'expériences ont été faites ainsi. Deux lapins de même taille ont été isolés dans deux cages, où l'on pouvait recueillir les urines; les animaux étaient nourris d'une manière identique avec de l'avoine, du son, une petite quantité de pain et quelques carottes. Les urines recueillies ont été remises à M. Diehl, qui en a fait l'analyse, afin de doser la quantité de phénols rendus. Un des lapins reçut alors une certaine dose d'oléocréosote dans l'estomac, l'autre fut conservé comme témoin.

Dans une autre expérience, un des lapins reçut l'oléocréosote et l'autre un mélange de créosote à l'huile en même proportions.

Exp. IX. — *Comparaison de deux lapins. Examen des urines par M. Diehl après ingestions stomacales d'oléocréosote et de gaïacol mélangés à l'huile.*

Deux lapins A et B, de même taille : mis dans les mêmes conditions et nourris identiquement de son, avoine, foin, carottes, pain et eau. Les urines sont peu abondantes, recueillies régulièrement et remises à M. Diehl qui les analyse.

Lapin A 20 oct. 1892. Poids 1680.

Les urines sont remises en trois reprises à M. Diehl.

30 oct. Poids 1860. Le lapin se nourrit bien et est habitué à sa captivité dans une cage étroite.

2 nov. 4 h. Ingestion stomacale d'oléocréosote 10 cc. suivie de 30 à 40 cc. d'eau. Il mange de suite après.

8 nov. Poids 2060.

5 déc. Poids 2470. Ingestion stomacale d'oléocréosote, 12 cc., qu'il supporte bien.

6 déc. Urines légèrement brunâtres, offrant l'odeur de créosote.

7 déc. L'animal mange bien.

8 déc. L'urine a encore une légère odeur de créosote. L'animal mange bien.

déc. Apparence de santé, pas de symptômes appréciables.

déc. Tout à fait bien.

h. Ingestion stomacale d'oléocréosote, 10 cc.

déc. Bien. Urines offrent l'odeur de créosote.

3 h. 10. Ingestion stomacale d'oléocréosote, 10 cc. L'animal placé dans sa cage mange bien.

5 h. 10. Ingestion d'oléocréosote, 10 cc.

Les jours suivants l'animal paraît triste, il mange peu, l'urine exhale l'odeur de créosote.

17 déc. Polyurie, 300 cc. sont recueillis ; urine jaune assez fortement albumineuse.

18 déc. Très peu d'albumine, continue à uriner beaucoup et boit beaucoup. Pas de réaction du sucre.

L'animal s'est bien rétabli au bout de quelques jours et fut utilisé pour d'autres expériences.

Exp. IX *bis*. *Lapin B.*

20 oct. 1892. Poids 1340. Il est nourri comme le précédent (A), les urines recueillies sont remises à M. Diehl.

30 oct. Poids 1600.

2 nov. Laissé comme témoin du précédent sans créosote.

8 nov. Poids 1720.

11 nov. Ingestion gastrique de 6 cc. d'huile et 2 cc. de gaïacol, l'animal refuse la nourriture, tombe dans l'abattement, est triste et malade.

18 nov. Poids 1820, paraît remis.

5 déc. Poids 2240.

On veut faire une ingestion de 2 cc. gaïacol, mais l'animal meurt pendant l'ingestion, l'œsophage ayant été accidentellement perforé et le liquide ayant pénétré dans la plèvre.

Note remise par M. Diehl sur l'analyse des urines des lapins.

Exp. IX et IX bis.

Lapins en état normal.

Lapin A. Exp. IX.

a. Urine du 19 au 24 octobre 1892. Poids total : 260 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,1823.
» » » » en % : 0,0701.

b. Urine du 24 au 30 octobre. Poids total : 250 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,1134.
» » » » en % : 0,0454.

c. Urine du 30 octobre au 2 novembre. Poids total : 95 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,1806.
» » » » en % : 0,1901.

Lapin B. Exp. IX *bis*.

a. Urine du 19 au 24 octobre 1892. Poids total : 160 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,1034.
» » » » en % ; 0,0709.

b. Urine du 24 au 30 octobre. Poids total : 250 grammes.

Dans le produit de distillation, Bromure total : 1316 grammes.
» » » » en % : 0,0526.
c. Urine du 30 octobre au 2 novembre. Poids total : 110 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,2079.
» » » » en % : 0,1890.

Première expérience.

Lapin A. Exp. IX.
Reçoit en une fois 10 c. oléocréosote.
a. Urine du 2 au 4 novembre. Poids total : 53 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 2,0188.
» » » » en % : 3,8091.
b. Urine du 4 au 6 novembre. Poids total : 87 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,3471.
» » » » en % : 0,3989.
L'urine du 6 au 8 novembre n'est pas analysée.
c. Urine du 8 au 10 novembre. Poids total : 77 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,1699.
» » » » en % : 0,2206.

Lapin B. Exp. IX *bis*.
Témoin.
a. Urine du 2 au 4 novembre. Poids total : 76 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,1679.
» » » » en % : 0,2209.
b. Urine du 4 au 6 novembre. Poids total : 118 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,1553.
» » » » en % : 0,1313.
L'urine du 6 au 8 novembre n'est pas analysée.
c. Urine du 8 au 10 novembre. Poids total : 80 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,1257.
» » » » en % : 0,1571.

Deuxième expérience.

Lapin A. Exp. IX.
Reçoit le 11 novembre à 4 heures 8 cc. et le 12 novembre à 10 heures 4 cc. *oléocréosote*, en totalité 12 cc. oléocréosote.
a. Urine du 11 au 15 novembre. Poids total : 158 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 4,3349.
» » » » en % : 2,7136.
b. Urine du 15 au 17 novembre. Poids total : 115 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,0988.
» » » » en % : 0,0859.
c Urine du 17 au 18 novembre. Poids total : 45 grammes.

Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,0251.
» » » » en % : 0,0558.

Lapin B. Exp. IX *bis*.

Reçoit en une fois un mélange de 2 grammes gaïacol et 6 grammes huile.

a. Urine du 11 au 15 novembre. Poids total : 146 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 2.3207.
» » » » en % : 1,5890.

b. Urine du 15 au 17 novembre. Poids total : 69 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,2455.
» » » » en % : 0,3551.

c. Urine du 17 au 18 novembre. Poids total : 16 grammes.
Dans le produit de distillation, Bromure total : 0,0294.
» » » » en % : 0,1837.

« Pour déterminer la quantité des phénols contenus dans l'urine de lapin, on procède de la façon suivante : L'urine est mélangée avec de l'acide chlorhydrique brut dans une proportion d'un quart à la moitié de son volume et l'on étend ensuite le mélange avec le même volume d'eau. Il est nécessaire de mettre l'urine pour l'aciduler dans un très grand ballon pour éviter les pertes à l'effervescence. Quand la mousse est tombée, on verse le mélange dans une cornue d'une contenance d'un litre pour 200 grammes de liquide et l'on distille jusqu'à ce qu'une goutte du liquide distillé ne donne plus de réaction avec l'eau de brome. Le produit de distillation est ensuite additionné d'eau de brome en excès; après quelques heures de repos, extrait par l'éther à plusieurs reprises, cet éther évaporé au bain-marie et le résidu séché sur l'acide sulfurique. On obtient ainsi les phénols sous forme de combinaisons bromées permettant d'évaluer leur quantité dans l'urine. La constitution de ces bromures n'a pas été recherchée et ils indiquent seulement l'augmentation ou la diminution des phénols dans l'urine. »

Analyse de cette expérience.

On voit par l'expérience ci-dessus IX et IX bis, que pendant la première période, savoir du 19 octobre au 2 novembre, les deux lapins soumis au même régime et aux mêmes conditions hygiéniques éliminaient approximativement la même proportion pour % de phénols.

	Lapin A.	*Lapin B.*
1re analyse %	0,0701	0,0709 (dans le produit e distillation).
2me analyse	0,0454	0,0526
3me analyse	0,1901	0,1890

Le 2 novembre le lapin A. reçoit une ingestion gastrique de 10 cc. d'oléocréosote et n'en est point éprouvé, le lapin B. reste comme témoin. L'examen des urines donne :

2 au 4 nov.	3,8091	0,2209
4 au 6 nov.	0,3989	0,1313
6 au 8 nov.	0,2206	0,1571

On voit ainsi que la proportion de phénols éliminés, pendant les deux jours qui ont suivi l'expérience, est considérable et qu'elle diminue les troisième et quatrième jours après l'expérience pour reprendre ensuite le taux normal.

L'oléocréosote a pu par conséquent être décomposée dans l'intestin et être éliminée par les urines; comme cela arrive en cas d'ingestion de mélange de créosote à l'huile. Mais l'absorption et l'élimination ont pu avoir lieu sans phénomènes d'intolérance et le produit a rarement causé de malaises, à peine un peu d'anorexie.

Il était intéressant de comparer l'élimination des phénols à la suite de l'ingestion de l'oléocréosote ou de l'huile créosotée. Une ingestion des mêmes quantités des deux produits fut faite chez les deux lapins et leurs urines analysées et comparées par M. Diehl.

Le *11 novembre,* le lapin A reçut 8 cc. d'oléocréosote sans accidents, le lapin B 2 cc. de gaïacol mélangé à 6 cc. d'huile qui produisit des malaises, de l'abattement, de la prostration et de l'anorexie pendant plusieurs jours.

	Lapin A.	*Lapin B.*
Urines de 11-15 nov.	2,7436	1,5890
15-17 »	retour à l'état normal.	

On voit que la quantité de phénols éliminés a été plus considérable chez le lapin A qui avait reçu sans inconvénient l'oléocréosote tandis que le gaïacol mélangé à l'huile avait été cause de sérieux malaises.

M. Diehl nous a fourni aussi de l'oléogaïacol qui a pu être expérimenté et présenter les mêmes propriétés que l'oléocréosote; c'était une combinaison de gaïacol avec l'acide oléique dans laquelle le gaïacol remplaçait la créosote.

Voici une expérience comparative faite sur deux lapins, avec de l'oléogaïacol et de gaïacol mélangé à l'huile; chez ces deux

lapins on a aussi pratiqué des ingestions d'oléocréosote comparée à la créosote mélangée à l'huile.

Exp. X. — *Comparaison de l'effet de l'oléogaïacol et du gaïacol mélangé à l'huile.*

Deux lapins de même taille A. et B.

Lapin A.

Plusieurs ingestions stomacales d'oléogaïacol et d'oléocréosote.

7 septembre 1892, 2 h. 45. Ingestion stomacale d'oléogaïacol 2 cc. à 33 % sans effet appréciable.

9 septembre 4 h. Ingestion stomacale d'oléogaïacol 4 cc.

10 septembre. L'urine est transparente, non albumineuse, un peu foncée : aucun symptôme de malaise, il mange bien : est nourri surtout avec de l'avoine.

12 septembre. Les urines recueillies depuis deux jours sont normales, transparentes, ingestion stomacale d'oléocréosote 8 cc., aucun effet appréciable.

13 septembre. Urines normales; différentes de celles de l'autre lapin B. L'animal sacrifié n'offre pas de lésion intestinale, il y a cependant quelques places blanchâtres dans l'estomac, au niveau desquelles l'épithélium parait détaché : mais cette lésion est beaucoup moins caractérisée que celle de l'autre lapin B.

Exp. X. bis. — *Plusieurs ingestions de gaïacol ou de créosote mélangés à l'huile.*

Lapin B.

7 septembre 1892, 2 h. 45. Ingestion stomacale de 2 cc. mélange gaïacol huile à 33 %.

9 septembre. Bien portant. Ingestion stomacale de 4 cc. mélange gaïacol.

10 septembre. L'urine rendue depuis hier est légèrement brunâtre, et rappelle l'urine renfermant du phénol. Elle n'est pas albumineuse.

L'urine obtenue par la pression de la vessie aujourd'hui est claire, mais plus foncée qu'à l'état normal.

12 septembre. L'urine recueillie depuis deux jours est moins abondante que celle de l'autre lapin A, elle est brunâtre, et rappelle celle qui suit l'ingestion du phénol.

Ingestion stomacale de 8 cc. de mélange créosote huile à 33 %.

Peu après; mouvements fibrillaires des muscles, mouvements de va-et-vient des membres : quelques secousses fibrillaires des extrémités. On le laisse agonisant, refroidi, respiration superficielle.

13 septembre. Il est rétabli. L'urine rendue est brune comme par le phénol; elle offre une odeur nette de créosote. Pas d'albumine.

L'animal est sacrifié.

Autopsie. L'estomac, qui contient des matières alimentaires, est blanchâtre par places : L'épithelium est détaché à ce niveau, ces plaques sont plus étendues que chez l'autre lapin. Mais il n'y a pas d'ecchymoses, ni caractères nets d'inflammation.

Pas de symptôme d'entérite, reins normaux.

On pourrait se demander si l'innocuité de l'oléocréosote ne provient pas de ce qu'elle ne peut être dédoublée, quand elle est introduite par voie hypodermique et qu'elle ne subit pas dans l'intestin l'influence des sucs nutritifs. Nous avons pu constater cependant que l'oléocréosote est susceptible de se dédoubler sous la peau au bout d'un certain temps, et que l'odeur de créosote apparaît soit au point de l'injection, soit surtout dans les urines. Il semble alors que le dédoublement soit graduel et beaucoup moins rapide que lorsque la substance est introduite dans l'estomac.

Chez un lapin (exp. XI), nous avons vu la créosote apparaître dans les urines plusieurs jours après l'injection hypodermique d'oléocréosote et cette élimination de créosote par les urines, durer bien des jours, tandis qu'il n'en était point ainsi en cas d'ingestions stomacales (exp. XII). Il faut ajouter que cette élimination tardive et nette ne s'est pas montrée constante et a manqué dans plusieurs autres expériences. Il est difficile de se rendre compte des circonstances qui peuvent favoriser le dédoublement sous la peau.

Exp. XI. — *Plusieurs injections hypodermiques d'oléocréosote. Apparition tardive de créosote dans les urines, et dans le pus d'un abcès au point de l'injection. Comparaison avec lapin* (Exp. XII), *traité par ingestion stomacale.*

Lapin

21 septembre 1892. Injection hypodermique d'oléocréosote 4 cc.

22 septembre, 3 h. 20. Rien d'anormal. Injection hypodermique d'oléocréosote 8 cc.

23 septembre, 3 h. 50. Injection hypodermique d'oléocréosote 8 cc.

Pas de symptômes.

24 septembre. Injection hypodermique d'oléocréosote 4 cc.

25 septembre. L'animal a bien mangé ces derniers jours, ses crottes s t sèches, il urine normalement. (Les urines sont remises à M. Diehl.) l' ine est brunâtre acide quoiqu'elle date de deux jours.

u début de l'expérience, elle offrait au contraire une coloration nor- n le et était alcaline. La créosote paraît ne s'être éliminée par les urines q ces derniers jours.

30 septembre. L'urine continue à être foncée, elle a pris manifestement l'odeur de créosote. M. Binet la distille et trouve que le produit de distillation se colore en jaune par l'acide nitrique; la coloration est fortement avivée par saturation d'ammoniaque (jaune-serin). L'eau de brome donne une opalescence faible, mais nette; la réaction du perchlorure est douteuse.

L'urine contient donc de la *créosote* à l'état libre, indépendamment de celle qui peut y être à l'état sulfoconjugué, et qui n'est pas recherchée. Le liquide qui reste dans la cornue (savoir la moitié de l'urine à peu près) a perdu l'odeur de créosote qu'elle possédait avant et est restée brun rouge foncé.

1er octobre. On retrouve, dans de l'urine distillée, les mêmes réactions qu'hier, paraissant présenter la même intensité.

3 octobre. L'urine qui avait un peu séjourné sur les crottes est distillée. On y retrouve les diverses réactions précédentes très intenses. Cette urine était encore brunâtre et offrait une odeur rappelant la créosote. La réaction par le perchlorure de fer reste douteuse à cause de la formation d'un précipité (ammoniaque). Le faible louche donné par l'eau de brome ne paraît pas être en relation avec la coloration assez forte donnée par l'acide et l'ammoniaque.

18 octobre On ouvre un abcès causé par les injections hypodermiques. Il en sort un pus caséeux à odeur de créosote.

Exp. XII. — *Plusieurs ingestions d'oléocréosote, examen des urines. Comparaison au lapin* (Exp. XI) *traité par injection hypodermique.*

Lapin

22 sept. 1892. 4 h. 30. Ingestion stomacale d'oléocréosote, 8 cc.

23 sept. 3 h. 30. Ingestion stomacale d'oléocréosote, 8 cc.

26 sept. Malade, a peu uriné. Crottes molles (M. Binet a, à plusieurs reprises, examiné l'air expiré, ce qui peut avoir contribué à fatiguer l'animal).

29 sept. Bien remis. Il mange bien. L'urine qui, au début de l'expérience était brunâtre et offrait une odeur de créosote, est redevenue alcaline et trouble, comme chez le lapin normal.

30 sept. Mange, mais moins que le lapin qui, le même jour a eu une injection hypodermique.

Les urines sont jaunes et troubles, n'offrant pas l'odeur de créosote. M. Binet les distille : le produit de distillation ne se colore pas par l'acide nitrique, mais on fait apparaître une teinte jaune pâle en saturant avec l'ammoniaque, teinte beaucoup plus pâle que chez l'autre lapin. L'eau de brome ne donne pas de louche appréciable. Le perchlorure de fer très étendu se teinte légèrement en jaune rougeâtre. Il y a donc une trace de créosote à l'état libre qui a passé dans le liquide de distillation. Beaucoup plus faible que celle obtenue dans les mêmes conditions avec le lapin de l'exp. XI.

3 oct. Urines pâles et louches. Offre les réactions précédentes très légères. Le faible louche produit par l'eau de brome ne paraît pas être en relation avec la coloration assez forte donnée par l'ammoniaque.

Les urines de ces lapins, exp. XI et XII ont été remises à M. Diehl qui me remet la *note suivante :*

LAPIN EXP. XI (Injection hypodermique).

« L'animal a reçu du 21 au 24 septembre 24 cc. d'oléocréosote en injection hypodermique et depuis lors est laissé sans traitement.

1re urine	des 24 et 25 septembre 1892		donne	0,3455	gr. bromure.
2e »	26 et 27	»	»	0,4938	»
3e »	28, 29, 30	»	»	0,8522	»
4e »	3 et 4 octobre		»	0,2782	»

(deux jours d'intervalle de la 3e urine).

« Pas de créosote libre ni combinée dans les crottes analysées.

LAPIN EXP. XII (Ingestion stomacale).

« L'animal a reçu les 22 et 23 septembre 8 cc. oléocréosote, savoir en tout, oléocréosote 16 cc.

1re urine	des 24 et 25 septembre 1892		donne	1,9755	gr. bromure.
2e »	26 et 27	»	»	1,5658	»
3e »	28, 29, 30	»	»	0,3970	»

« Pas de créosote libre ni combinée dans les crottes.

LAPIN NORMAL.

« Urines des 7 et 8 septembre donne 0,1601 gr. bromure. »

Analyse des expériences XI et XII.

On peut voir par l'examen des chiffres remis par M. Diehl, que, en confirmation des résultats moins précis de M. Binet, (voir les exp. XI et XII) l'oléocréosote injectée sous la peau a produit une augmentation notable des phénols de l'urine normale, caractérisée en bromure qui de 0,1601 (état normal) s'est élevée progressivement jusqu'au 30 septembre pour atteindre alors 0,8522 et redescendre le 4 octobre à 0,2782, démontrant ainsi une élimination tardive et progressive de la créosote injectée sous la peau sous forme d'oléocréosote. Chez le lapin (exp. XII), l'ingestion stomacale a produit une rapide et forte augmentation des phénols de l'urine; l'élimination paraît ainsi plus rapide qu'à la suite de l'injection hypodermique, ce qui provient vraisemblablement de ce que le dédoublement de l'oléocréosote est plus énergique et rapide dans le tube intestinal que sous la peau. Il est remarquable même, comme je le faisais observer ci-dessus, que le dédoublement puisse s'effectuer sous la peau, par un processus difficile à interpréter.

La non-existence de créosote dans les crottes démontre que le produit a pu être réduit et absorbé avant qu'il ne parvienne au niveau de la partie inférieure du tube intestinal.

Conclusions.

1. La créosote en combinaison oléique *(oléocréosote)* a pu être tolérée à plus fortes doses que la créosote simplement mélangée à l'huile, sans produire de phénomènes d'intolérance gastro-intestinale.

2. La toxicité de l'oléocréosote est beaucoup moindre que celle de la solution de créosote dans l'huile.

3. Quelques expériences ont montré que l'oléocréosote injectée sous la peau peut se dédoubler et être éliminée par les urines. Cette élimination a paru quelquefois être tardive et durer plus longtemps que dans le cas d'injection d'un mélange de créosote à l'huile.

4. L'oléocréosote ingérée par voie gastrique est évidemment dédoublée et donne lieu à une élimination de phénols au moins aussi considérable que lorsqu'elle est ingérée sous forme de simple solution dans l'huile.

En résumé, ces expériences montrent une plus grande innocuité de l'oléocréosote quand on la compare à la créosote en solution dans l'huile, une possibilité de dédoublement de cette combinaison oléique dans le tube intestinal et même dans le tissu cellulaire, avec élimination de phénols par les urines.

Ces expériences ont été faites au point de vue purement pharmacologique et toxicologique et ne permettent pas de faire des déductions thérapeutiques relativement à la plus ou moins grande valeur clinique de l'oléocréosote comparée à la créosote en solution dans l'huile.

Des expériences cliniques nombreuses et soignées seraient nécessaires pour fonder une opinion à cet égard.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1893.

RECHERCHES PHARMACOLOGIQUES

SUR

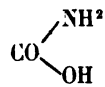
QUELQUES URÉTHANES ET SUR LA THIO-URÉE

Par le Dr Paul BINET,
Privat-docent à l'Université de Genève.

I. — Ethyluréthane, méthyluréthane, acétyl-éthyluréthane, acétyl-méthyluréthane.

On désigne sous le nom d'*uréthanes* les éthers de l'acide carbamique. Cet acide ne peut être obtenu à l'état libre, mais on prépare ses sels. C'est le premier amide de l'acide carbonique dont il diffère par la substitution d'un groupe amidogène NH^2, à un oxhydryle. L'urée, ou carbamide, résulte de la substitution des deux oxhydryles de l'acide carbonique normal par NH^2. L'acide carbonique normal, comme l'acide carbamique, n'est pas connu à l'état libre. Les formules suivantes feront comprendre ces relations :

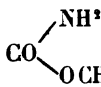
Acide carbonique normal



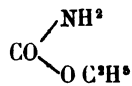
Acide carbamique

Urée (Carbamide)

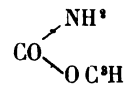
Les uréthanes, ou éthers de l'acide carbamique résultent donc du remplacement de H de l'oxhydryle OH par un radical alcoolique tel que CH^3 (méthyle), C^2H^5 (éthyle), C^3H^7 (propyle), etc.



Méthyluréthane (uréthylane)



Ethyluréthane (uréthane)



Propyluréthane

L'intérêt pharmacologique de ces corps réside d'une part dans le fait que plusieurs d'entre eux ont reçu ou pourraient recevoir une application thérapeutique, et d'autre part dans les

relations qu'ils présentent avec l'urée qui joue un rôle si important dans les mutations chimiques de l'organisme.

Bien que l'éthyluréthane, connu sous le nom d'uréthane proprement dit, ait été étudié déjà depuis longtemps par Dumas et Cahours, ce n'est que beaucoup plus tard qu'il fut introduit par Schmiedeberg[1] dans la thérapeutique. La constitution même de ce corps fit supposer à cet auteur qu'il pouvait présenter des propriétés hypnotiques et l'expérience a confirmé la réalité de cette hypothèse.

Chez les animaux à sang chaud, l'uréthane produit un état d'assoupissement et de catalepsie qui peut se prolonger pendant plusieurs heures. La sensibilité ne paraît pas atteinte et le réveil peut être provoqué momentanément par les excitations extérieures. L'action paraît consister en un état de dépression des fonctions du cerveau atteignant surtout la motilité volontaire et la sensibilité consciente. Avec des doses élevées, la narcose devient plus profonde; le réveil ne peut plus être obtenu, les mouvements volontaires puis les réflexes se suppriment, la sensibilité disparaît; l'animal se refroidit et peut succomber. La respiration, la pression artérielle, l'énergie du cœur sont longtemps respectées et ne subissent un changement que tardivement avec les doses toxiques.

La narcose produite par l'uréthane diffère du sommeil chloralique par la persistance de la sensibilité et la possibilité d'un réveil momentané quand les doses sont modérées; par la conservation de l'énergie cardiaque et de la pression artérielle avec les doses assez élevées pour abolir les réflexes.

Chez la grenouille on observe également une perte des mouvements volontaires avec conservation des réflexes et de la respiration, et avec des doses plus fortes une inertie complète avec perte des réflexes et conservation des battements cardiaques.

Ces résultats ont été confirmés par un grand nombre d'observateurs et notamment en France par Eloy[2], Coze[3], etc. Eloy a signalé des troubles vaso-moteurs, tels que la turgescence de l'oreille et a insisté sur l'irritation locale causée par les solutions concentrées d'uréthane. Coze a montré l'antagonisme qui existe entre l'uréthane et la strychnine; chez les animaux soumis à l'action de l'uréthane, il faut donner des quantités qu i-

[1] Schmiedeberg. *Arch. fur exper. Path. u. Pharm.*, 1885. Bd. XX, s. 2 3.
[2] Eloy. *Union médicale*, mars 1886.
[3] Coze. *Bullet. gén. de thérap.*, avril 1886.

tuples de strychnine pour amener des convulsions. Cette influence antagoniste vis-à-vis de la strychnine se produit du reste également avec le chloroforme, l'éther, le chloral, etc.

Au point de vue des combustions organiques, l'uréthane diminue, d'après Chittenden[1], l'excrétion du phosphore et la destruction de l'albumine dans l'organisme. Il passe en grande partie non modifié dans les urines où on peut le reconnaître, d'après Jacquemin[2], par le précipité qu'il forme avec le bichlorure de mercure et la potasse.

A la suite de ces expériences, l'uréthane est entré dans la thérapeutique et a fait le sujet d'un grand nombre d'observations particulièrement de la part de Jaksch, Myrtle, Huchard, Jolly, Riegel, Hübner et Sticker, Saundry, Mairet et Combemale, Dujardin-Beaumetz, Vakulowsky, Otto et Kœnig, Kræpelin, etc.

Il ressort de l'ensemble de ces travaux que les propriétés hypnotiques constatées chez l'animal ont été retrouvées chez l'homme. Mais cependant l'uréthane après avoir joui d'une certaine faveur a été délaissé. La principale cause de cet abandon est que pour obtenir un effet réel et constant chez l'homme il faudrait atteindre des doses très élevées; il en résulte des difficultés dans le mode d'administration et des phénomènes d'intolérance.

Le point de vue qui nous intéresse le plus, et auquel nous consacrons plus particulièrement ce travail, est l'étude des relations qui existent entre la constitution moléculaire des uréthanes et leurs propriétés physiologiques.

La première question qui se pose est de savoir si l'acide carbamique ou plutôt son sel de soude exerce une action physiologique et quelle est la nature de cette action.

Massen et Pawlow[3] ont injecté à des chiens du carbamate de soude. Si le sel est introduit dans l'estomac on ne constate rien d'anormal; le carbamate se transforme dans le foie en urée au fur et à mesure qu'il est résorbé et devient inoffensif pour l'or-

Chittenden. *Zeitschr. f. Biolog.*, VIII. s. 474. 1888.
Jacquemin. *Bull. de l'Acad. sc. Paris.* Juillet 1886.
Massen et Pawlow. *Arch. des Sc. biol. de l'Institut Impérial de St Pétersbourg*, t. I, n° 4. (Analysé dans *Rev. méd. Suisse Rom.* 1893. p. 278).

ganisme. Mais il n'en est plus de même avec une injection intraveineuse. On observe alors les phénomènes suivants :

Avec une dose faible (0,25 par kilogr.), l'animal est somnolent; il se couche, s'assoupit, ferme les yeux. Si on l'excite, il se réveille momentanément, fait quelques pas en chancelant, puis se recouche et s'assoupit.

Avec une dose plus élevée (0,30 par kilogr.) : agitation, mouvements impulsifs, incohérence et ataxie, puis survient un état cataleptique dans lequel l'animal garde toutes les poses qu'on lui donne, et reste inerte, indifférent à toute excitation. Au réveil il conserve encore longtemps la perte de la sensibilité à la douleur.

Avec de hautes doses (0,60 et plus par kilogr.), l'état cataleptique est précédé de convulsions cloniques et épileptiformes; la mort peut survenir pendant une attaque tétanique par arrêt de la respiration.

La somnolence et la catalepsie caractérisent l'action du carbamate de soude et la rapprochent de celle de l'uréthane; l'effet obtenu avec de faibles doses reproduit absolument ce que l'on observe avec l'uréthane. Quant aux convulsions qui viennent s'ajouter à cette symptomatologie avec les doses élevées, elles rappellent l'action sur l'organisme des sels ammoniacaux et pourraient être rattachées, d'après Massen et Pawlow, soit à une impureté, soit plutôt à une décomposition du carbamate, qui est très altérable et qui se transformerait partiellement dans le sang en carbonate d'ammoniaque.

Examinons maintenant quel est le résultat de la substitution de H basique du carbamate de soude par un radical alcoolique tel que C^2H^5, comme dans l'uréthane ordinaire.

On obtiendra de cette façon un double effet favorable. D'une part, on augmente la stabilité du corps et l'on écarte ainsi le danger d'une transformation ammoniacale; d'autre part, on diminue la toxicité et l'on accentue l'action narcotique.

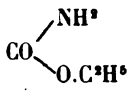
Comme le fait remarquer Schmiedeberg[1], dans les éthers et esthers, l'action appartient comme pour les sels à l'activité propre des deux composants. Si l'acide est toxique, il subit généralement une atténuation par son union avec le radic alcoolique. Ce radical lui-même introduit dans la molécule s

[1] Loc. cit.

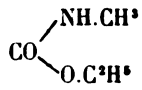
propriétés dépressives sur le système nerveux, et l'intensité de cette action varie selon la nature de ce radical. Or nous savons que les alcools sont d'autant plus toxiques que leur poids moléculaire est plus élevé dans une même série (Dujardin-Beaumetz et Audigé); et d'une série à l'autre, que les alcools primaires sont moins narcotiques que les alcools secondaires, et ceux-ci moins que les tertiaires (Schneegans et Mehring[1]).

L'activité des uréthanes varie avec le radical alcoolique substitué; la toxicité s'élève avec le poids atomique de ce radical : Le méthyluréthane est le moins toxique, ensuite vient l'éthyluréthane, puis le propyluréthane, qui l'est davantage. En montant plus haut dans la série, on se trouve en présence de produits insolubles qui ne permettent plus une expérimentation exacte.

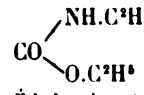
Si la substitution de H par un alkyle[2] se fait dans le groupe amidogène NH^2, l'action narcotique, d'après Schmiedeberg, n'est pas notablement augmentée. Ainsi les méthyl et éthyl-carbamates d'éthyle agissent à peu près comme l'uréthane et seraient plutôt moins actifs. L'entrée de ces alkyles dans NH^2 augmente le poids de la molécule sans rien ajouter à son activité; de telle sorte que pour un même poids de substance l'activité est diminuée.



Carbamate d'éthyle (éthyl-uréthane)



Méthyl-carbamate d'éthyle



Éthyl-carbamate d'éthyle

Schneegans et Mehring ont montré également que les urées substituées dans le groupe NH^2 avec les radicaux alcooliques primaires ne sont pas narcotiques, mais elles le deviennent si les radicaux alcooliques sont tertiaires. Peut-être en serait-il de même pour les uréthanes; ce serait une question à examiner.

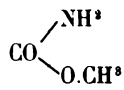
En remplaçant un H du groupe NH^2 de l'éthyluréthane par le radical phényle C^6H^5, on a le phényléthyluréthane, introduit par Sansoni[3] dans la thérapeutique sous le nom d'*euphorine*, et préconisé comme antipyrétique et analgésique. Ce

[1] Schneegans et Mehring, *Therap. Monatsh.*, 1892, VI, n° 7.
[2] On désigne sous le nom général d'alkyles les radicaux alcooliques, méthyle, éthyle, propyle, etc.
[3] Sansoni, *Archiv. ital. de clin. med.*, XXIV, 2, 1890.

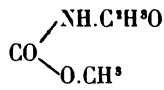
corps, à peine soluble dans l'eau, se prête peu aux expériences. Il paraît être assez toxique et amène la mort dans le collapsus.

Nous nous sommes plus particulièrement proposé dans ce travail de chercher les modifications que pourrait amener dans la molécule des uréthanes l'introduction d'un radical acide, tel que l'acétyle C^2H^3O, dans le groupe NH^2.

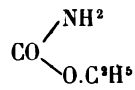
Nous avons expérimenté d'une façon comparative le méthyluréthane, l'acétyl-méthyluréthane, l'éthyl-uréthane, l'acétyl-éthyluréthane[1]. Ces corps répondent aux formules suivantes :



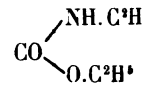
Méthyluréthane (uréthylane)



Acétyl-méthyluréthane (acéturéthylane)



Éthyluréthane (uréthane)



Acétyl-éthyluréthane (acéturéthane)

Nous avons à distinguer la nature et l'intensité de l'action de chacune de ces substances sur l'organisme.

Au point de vue de la nature de l'action, tous ces uréthanes se comportent d'une façon analogue, à savoir :

Chez la grenouille : Inertie motrice d'origine centrale commençant par la perte de la motilité spontanée, puis la disparition des mouvements réflexes et de la respiration. La moelle et les nerfs restent excitables au courant faradique; la contraction musculaire ne paraît pas modifiée. L'animal peut rester plusieurs heures et même plus d'un jour dans cet état d'inertie absolue, puis la motilité réflexe reparaît et enfin les mouvements spontanés, qui sont longtemps faibles et accompagnés de petites secousses ataxiques et parfois même d'un peu de tétanisme. Peu à peu, l'animal revient à l'état normal.

Avec des doses plus élevées, l'excitabilité électrique de la moelle diminue, celle des nerfs persiste. Les battements du cœur sont affaiblis et ralentis; la mort survient avec arrêt en diastole.

L'imbibition directe du cœur par les solutions de ces divers uréthanes a également pour conséquence une diminution lente et progressive du nombre des battements, qui finissent par s'affaiblir, et l'arrêt a lieu en diastole. L'atropine ne ranime pas

[1] Ces produits nous ont été remis par MM. Reverdin et de la Harpe, chimistes à Genève.

cœur comme dans le cas où il s'agirait d'un arrêt par excitation du nerf vague, ainsi qu'on l'observe avec la muscarine.

Chez les animaux à sang chaud, rat, cobaye, les phénomènes observés sont également semblables à ceux qui ont été décrits à propos de l'uréthane ordinaire : une narcose qui se caractérise dans un premier degré par un état cataleptique dans lequel l'animal tend à conserver la position donnée tant qu'il n'est pas sollicité à la changer par une excitation ; dans un second degré par une léthargie profonde dans laquelle toutes les grandes fonctions essentielles à la vie sont encore respectées ; dans un troisième, enfin, par un coma avec refroidissement progressif pouvant aboutir à la mort.

Nous n'insistons pas sur cette symptomatologie déjà décrite par tous les auteurs qui se sont occupés des uréthanes. Nous signalerons seulement quelques points qui paraissent avoir moins attiré l'attention.

D'abord la rapidité de l'intoxication ; quelques minutes à peine après l'injection sous-cutanée, on voit l'animal trébucher, vaciller comme s'il était ivre et tomber bientôt inerte sur le flanc. A ce moment on observe souvent quelques convulsions ; tantôt l'animal se raidit légèrement en opistothonos, puis reste inerte, plongé dans la narcose ; tantôt un des membres postérieurs est agité de petites secousses imitant un mouvement de grattage et rappelant les convulsions de l'épilepsie jacksonienne. Ces phénomènes convulsifs sont inconstants et de courte durée ; ils apparaissent au début de la narcose et nous ont paru plus fréquents avec les dérivés acétylés qu'avec les uréthanes eux-mêmes.

Pendant la narcose, les pupilles sont contractées, et il existe souvent un larmoiement assez abondant pour mouiller la joue de l'animal. Quelquefois ces larmes sont teintes de sang. Le réflexe palpébral disparaît dans les phases avancées de l'intoxication.

Le refroidissement progressif s'accompagne fréquemment d'une sorte d'horripilation, d'un frissonnement rythmé survenant à chaque inspiration. Pendant le coma final, on peut observer des intermittences respiratoires rappelant le rythme d Cheyne-Stokes. Quelquefois la mort survient tardivement c z un animal qui était sorti de la narcose et paraissait en v e d'amélioration ; elle paraît due alors aux lésions intesti- n es. D'autres fois, au contraire, il s'établit, après l'emploi de

doses progressives, une accoutumance,et l'animal peut résister à des doses plus élevées que celles qui, chez un autre, seraient suffisantes pour produire la mort.

A l'autopsie, la lésion la plus fréquente est la congestion de l'intestin, surtout de l'intestin grêle, dont la cavité est souvent même remplie de sang. Tantôt le gros intestin est peu touché et on le trouve encore rempli de crottes dures; tantôt il est lui-même plus ou moins congestionné, plein de selles diarrhéiques qui souillent alors le train postérieur de l'animal dans les derniers degrés de la narcose. Très rarement, l'urine contenue dans la vessie s'est montrée sanglante. Le sang, pris dans le cœur, ne paraît pas altéré. Il présente une teinte foncée, asphyxique, mais il se réoxyde aisément à l'air et ne présente pas au spectroscope, dans le rouge, la raie caractéristique de la méthémoglobine.

Tous ces phénomènes s'observent aussi bien avec les uréthanes qu'avec leurs dérivés acétylés. Toutefois, avec ces derniers, la période ébriéforme avec titubation précédant la narcose nous a paru plus prononcée; et, au début de celle-ci, les convulsions soit tétaniques, soit jacksoniennes se sont montrées plus fréquentes. Mais, en somme, ces différences sont trop minimes ou trop inconstantes pour entrer en ligne de compte dans le tableau général de l'intoxication.

L'introduction du radical acétyle C^2H^3O dans le groupe NH^2 des éthers de l'acide carbamique n'apporte donc aucun élément nouveau dans la symptomatologie des phénomènes toxiques. De plus, ce radical, étant inactif, surcharge la molécule et diminue sa toxicité pour un même poids de substance.

Nous avons déterminé aussi exactement que possible les doses toxiques de ces divers uréthanes, afin de les comparer entre elles. Chez le rat blanc, jeune et d'un poids d'environ 100 gr., les doses mortelles minima en injection sous-cutanée ont été les suivantes, calculées pour 100 gr. d'animal :

Méthyluréthane.	0,40 à 0,45
Acétyl-méthyluréthane	0,80 à 0,85
Éthyluréthane	0,20 à 0,25
Acétyl éthyluréthane.....	0,50 à 0,55

Par ordre de toxicité croissante, et en faisant égale à 1 toxicité du moins actif d'entre eux, il se rangent dans la sér suivante :

Acétyl-méthyluréthane 1. — Acétyl-éthyluréthane 1 ½. — Méthyluréthane 2. — Éthyluréthane 4.

Les chiffres indiquent le degré de toxicité relative pour le rat par rapport à l'acétyl-méthyluréthane pris pour une unité.

Nous voyons donc que l'éthyluréthane a une toxicité double de celle du méthyluréthane ; et, d'autre part, que les dérivés acétylés sont environ moitié moins toxiques que les uréthanes correspondants.

Par ordre croissant des poids moléculaires, ces corps se groupent ainsi :

Méthyluréthane 75. — Éthyluréthane 89. — Acétyl-méthyluréthane 117. — Acétyl-éthyluréthane 131.

La toxicité ne croît donc pas avec le poids moléculaire pour la série prise en bloc, mais elle croît avec ce poids moléculaire si l'on envisage séparément les uréthanes ou leurs dérivés acétylés.

Ainsi l'éthyluréthane possède à la fois une toxicité et un poids moléculaire plus élevés que ceux du méthyluréthane ; de même le dérivé acétylé de l'éthyluréthane possède une toxicité et un poids moléculaire plus élevés que l'acétyl-méthyluréthane. Mais, par contre, le dérivé acétylé de l'éthyluréthane, bien qu'ayant un poids moléculaire plus fort, a une toxicité moindre que l'éthyluréthane ; de même pour l'acétyl-méthyluréthane par rapport au méthyluréthane.

Le radical acétyle introduit dans le groupe NH^2 des uréthanes charge donc la molécule d'une masse inactive et diminue la toxicité pour un même poids de substance.

Nous pouvons nous demander maintenant si la toxicité de la molécule elle-même est modifiée par l'introduction du radical acétyle. En divisant les doses toxiques par les poids moléculaires nous obtenons des chiffres qui indiquent la proportion relative de molécules que renferme chacune de ces doses.

Les chiffres trouvés sont, en rapports simples :

Acétyl-méthyluréthane 7. — Méthyluréthane 5 ½. — Acétyl-éthyluréthane 4. — Ethyluréthane 2 ½.

C'est-à-dire que pour tuer 100 gr. de rat les nombres de molécules nécessaires pour chacun des uréthanes seraient entre eux dans les rapports exprimés par ces chiffres.

Si nous faisons égale à 1 la toxicité de l'acétyl-méthyluréthane, en le prenant comme dividende commun, nous obtenons les toxicités moléculaires relatives :

Acétyl-méthyluréthane 1. — Méthyluréthane 1 $^1/_3$. — Acétyl-éthyluréthane 2. — Éthyluréthane 3.

En d'autres termes, la molécule d'acétyl-éthyluréthane est deux fois plus toxique que celle de l'acétyl-méthyluréthane; celle de l'éthyluréthane trois fois plus toxique, etc.

Nous proposons donc d'appeler *toxicité moléculaire* la toxicité relative des corps établie d'après les rapports numériques des nombres de molécules contenues dans les doses toxiques. On détermine ces rapports en divisant ces doses toxiques par les poids moléculaires.

L'appréciation de la toxicité moléculaire des uréthanes nous conduit à des résultats intéressants :

La molécule de l'éthyluréthane est deux fois plus toxique que celle du méthyluréthane. De même, la molécule de l'acétyl-éthyluréthane est près de deux fois plus toxique que celle de l'acétyl-méthyluréthane. Les rapports de toxicité entre les uréthanes ne sont donc pas notablement changés par l'introduction du radical acétyle.

L'introduction du radical acétyle dans le groupe NH^2 des uréthanes diminue la toxicité de la molécule. La perte de toxicité est d'environ un tiers. Ainsi la toxicité moléculaire relative de l'acétyl-éthyluréthane étant exprimée par le chiffre 2, celle l'uréthane l'est par le chiffre 3; différence $^1/_3$. De même la toxicité moléculaire de l'acétyl-méthyluréthane étant 1, celle du méthyluréthane est 1 $^1/_3$; différence $^1/_3$.

L'introduction du radical acétyle dans le groupe NH^2 des méthyl et éthyluréthanes ne change pas notablement les rapports de toxicité, pour le rat, entre les molécules de ces uréthanes, mais pour chacun d'eux la molécule perd un tiers de sa toxicité.

Les chiffres qui précèdent ont été établis chez le rat albinos, en injection sous-cutanée. Les résultats seraient-ils semblables avec d'autres animaux ?

Chacun sait qu'avec la plupart des corps, la dose toxique pour un même poids d'animal varie plus ou moins selon l'espèce considérée. Avec l'uréthane les variations sont assez étendues ; le cobaye et le rat, par exemple, sont beaucoup plus sensibles à son action que le chien. Mais les déductions que nous avons faites pour la toxicité comparée des uréthanes à propos du rat n'en conservent pas moins leur valeur ; car si les chiffres changent, les rapports ne sont pas très notablement modifiés.

Le cobaye présente pour les uréthanes une sensibilité qui se rapproche de celle du rat. Mais, par le fait de son poids plus élevé, la dose totale à injecter devient malaisée à introduire sous la peau; il faut prendre la voie intrapéritonéale, plus rapide, mais moins sûre pour l'appréciation des résultats, à cause de l'action locale exercée sur la séreuse et de la possibilité, d'autre part, d'une pénétration d'une partie de l'injection dans le tube digestif.

Nous avons constaté avec le cobaye que les uréthanes se rangent dans le même ordre de toxicité que pour le rat et que les rapports entre les doses toxiques sont sensiblement les mêmes. Voici la moyenne des chiffres observés pour 100 gr. d'animal :

Acétyl-méthyluréthane 0.50, toxicité 1. — *Acétyl-éthyluréthane* 0.40, toxicité 1 $^1/_3$. — *Méthyluréthane* 0.25, toxicité 2. — *Éthyluréthane* 0.12, toxicité 4.

L'acétyl-uréthane chez le lapin, en injection stomacale, produisit de la somnolence à la dose de 4 gr. (Exp. XI), et chez le chat, en injections intraveineuses à la dose de 12 gr. un état de narcose profonde suivie de guérison (Exp. XII).

Pour la grenouille, l'évaluation de la dose toxique est difficile. Pour obtenir la mort avec les uréthanes, il faut des doses très élevées, d'un effet inconstant, et qui peuvent agir physiquement par leur masse en modifiant les conditions de l'osmose. D'autre part, les dérivés acétylés amènent plus facilement la mort avec perte complète d'excitabilité et arrêt du cœur en diastole, et cela quand la quantité injectée atteint environ 0.10 pour 10 gr. d'animal, parce que, à cette dose, la petite quantité d'acide acétique mise en liberté dans l'organisme, par hydratation, suffit à changer les réactions du sang et des humeurs de l'animal.

Pour provoquer un état d'inertie complète avec perte des réactions réflexes au pincement des pattes, il faut en moyenne pour 10 gr. d'animal : 0,04 d'éthyluréthane, 0,06 d'acétyl-méthyluréthane, 0.14 de méthyluréthane.

Pour la grenouille, comme pour le mammifère, l'éthyluréthane est donc plus actif que le méthyluréthane; l'acétyl-éthyluréthane l'est également plus que l'acétyl-méthyluréthane. Mais l'acétyl-méthyluréthane devient plus actif que le métyluréthane, parce qu'aux doses nécessaires le dégagement d'acide acétique fait déjà sentir son effet.

Au point de vue de l'emploi thérapeutique, les dérivés acétylés des uréthanes étant moins actifs que ceux-ci ne nous paraissent présenter aucun avantage sur les uréthanes correspondants.

Les premiers termes de la série des uréthanes sont d'autant plus actifs que le radical alcoolique combiné est d'un poids moléculaire plus élevé.

Le radical acétyle introduit dans le groupe NH_2 *des uréthanes ne modifie pas les propriétés physiologiques de la molécule, mais diminue la toxicité pour un même poids de substance. Pour le rat et le cobaye les toxicités relatives sont par ordre croissant : acétylméthyluréthane 1. — Acétyl-éthyluréthane 1 $^1/_2$. — Méthyluréthane 2. — Éthyluréthane 4.*

Nous appelons toxicité moléculaire, la toxicité relative établie d'après les rapports des quotients des doses toxiques par les poids moléculaires. Elle diminue également par l'introduction du radical acétyle daus le groupe NH_2 *des uréthanes.*

L'action physiologique des uréthanes comme celle de leurs dérivés acétylés consiste essentiellement dans un état de narcose du système nerveux central pendant lequel toutes les grandes fonctions sont respectées. Avec des doses toxiques l'animal succombe dans le collapsus avec refroidissement progressif et affaiblissement du cœur.

Expériences

Pour ne pas allonger ce travail, nous ne publions que les expériences concernant les dérivés acétylés des uréthanes.

Exp. I. — A. Grenouille verte (grosse femelle).

Acétyl méthyluréthane. Inertie motrice d'origine centrale. Mort tardive.

28 avril 1892. 4 h. 30. Injection sous-cutanée de 0.10 *acétyl-méthyluréthane* dans 1 cc. eau.

5 h. 30. Rien d'anormal.

29 avril. 4 h. 5. Injection sous-cutanée de 0.25 *dans* 1 *cc.* d'eau.

5 h. Animal faible, légèrement inerte. Respiration conservée. L'animal réagit au pincement, mais ne se relève qu'avec beaucoup de difficulté si on le renverse sur le dos, avec un peu de tremblotement dans les mouvements.

6 h. Même état.

30 avril. Encore un peu de faiblesse. L'animal se relève avec lenteur. Un peu d'incertitude dans les mouvements.

2 mai. Animal complètement inerte, inexcitable au pincement. E tte-

ments du cœur très lents, 8 par minute, tendance à la diastole; sang rouge. Nerfs excitables au courant faradique. Une aiguille plongée dans le canal médullaire détermine l'extension des membres.

B. Grenouille rousse (petit mâle).

Acétyl-méthyluréthane. Inertie motrice d'origine centrale. Arrêt du cœur.

2 mai 1892. 4 h. Injection sous-cutanée de 0.30 gr. *acétyl-méthyluréthane* dans 1 cc. eau.

4 h. 5. Animal inerte, pas de mouvements spontanés ou provoqués. Respiration conservée. Excitabilité électrique normale.

5 h. 15. Inertie complète, flaccide. Pas de réaction au pincement des pattes. Excitabilité électrique conservée, mais peut-être un peu diminuée. Respiration suspendue. Cœur arrêté, à demi diastolé, inexcitable. Moelle, nerfs et muscles facilement excitables au courant faradique. Une aiguille introduite dans le canal médullaire ne détermine que de légers mouvements dans les membres.

Exp. II. — Grenouille verte (poids 25 gr.).

Acétyl-méthyluréthane. Ligature de Bernard pour montrer que l'inertie motrice est d'origine centrale.

15 août 1893. 4 h. 50. Animal préparé selon la méthode de Kölliker et Cl. Bernard pour l'étude du curare : ligature en masse du tronc en ménageant les nerfs ischiatiques qui ne sont pas compris dans la ligature.

5 h. Injection dans le sac lympathique de 0.30 *acétyl-méthyluréthane* dissout dans 1 cc. eau.

5 h. 15. Faiblesse des quatre membres. L'animal réagit moins vivement au pincement et n'exécute pas de mouvements fibrillaires.

5 h. 30. Inertie complète des quatre membres. Aucun mouvement au pincement des pattes. Respiration suspendue.

Les nerfs sciatiques et brachiaux sont bien excitables au courant faradique. Le courant promené sur le rachis ne provoque aucun mouvement.

On découvre le cœur. Les battements sont affaiblis et ralentis, 7 à 8 au quart de minute.

5 h. 35. On coupe la tête. Une aiguille plongée dans le canal médullaire ne produit aucun mouvement des membres; les nerfs ischiatiques sont toujours vivement excitables au courant faradique. L'excitabilité des muscles paraît normale.

Exp. III. — Grenouille rousse.

Acétyl-méthyluréthane. Action locale sur le cœur. Ralentissement et affaiblissement.

5 mai 1892. Animal ouvert. Cœur mis à nu, péricarde non incisé.

4 h. 20. Battements 8 au ¼ min., vigoureux.

Instillation sur le cœur de quelques gouttes d'une solution à 1 pour 5 d'*acétyl-méthyluréthane*.

4 h. 25. Battements 8 au 1/4 min. Motilité conservée..

4 h. 30. Battements 8 à 9 au 1/4 min. vigoureux.

4 h. 35. Nouvelle et large instillation. L'animal a reçu en tout 0.40 dans 2 cc. eau, sur le cœur et dans la cavité abdominale.

4 h. 40. Battements 8 au 1/4, un peu affaibtis.

4 h. 47. Cœur affaiblis ne présentant plus que des ébauches de battement, pâle, en demi-diastole. Environ 5 battements ébauchés au 1/4 min. Animal inerte, inexcitable.

4 h. 50. On lave le cœur à grande eau.

4 h. 53. Battements ébauchés, affaiblis 5 au 1/4 min. Imbibition du cœur avec une solution de *sulfate d'atropine*.

4 h. 55. Battements ébauchés 3 au 1/4 min.

5 h. Cœur diastolé ne présentant plus que des traces de battements.

5 h. 15. Même état.

Nota. Des expériences analogues faites avec des grenouilles vertes ont donné le même résultat. Ralentissement graduel et affaiblissement du cœur; arrêt en diastole peu large, ou dans un état intermédiaire entre la diastole et la systole.

Exp. IV. — Cobaye jeune (poids 265 gr.).

Acétyl-méthyluréthane. Etat ébriéforme. Narcose. Guérison.

2 mai 1892. 3 h. 5. Injection sous-cutanée de 1 gr. d'*acétyl-méthyluréthane* dans 4 cc. eau, (soit 0.40 pr 100 gr. d'animal).

3 h. 20. Faiblesse. L'animal a de la peine à se tenir sur ses jambes et s'affaisse de temps en temps sur le côté. Tremblotement. Respiration un peu difficile.

3 h. 40. L'animal semble ivre, il titube et tombe facilement sur le côté. Yeux mi-clos. Légère anhilation.

4 h. 30. Même état. T. = 35.5.

5 h. 15. Faiblesse moins grande. L'animal est toujours un peu anhélant, inquiet, un peu tremblotant, mais il ne roule plus par terre.

6 h. 25. Très amélioré. Encore un peu bouffi et tremblotant. T. = 36.2. Il a beaucoup déféqué, mais pas de diarrhée, et n'a pas uriné.

3 mai. Animal bien portant.

6 mai. 3 h. 15. Injection intrapéritonéale de 0.60 dans 2 cc. eau.

3 h. 17. Titubation, faiblesse. Miction.

3 h. 30. Faible, anhélant. Nouvelle injection de 0.60.

3 h. 32. Il ne peut plus se tenir debout et roule sur le flanc. Yeux mi-clos. Si on ne l'excite pas, il tend a rester dans la position où on le place.

3 h. 40. Animal inerte, couché sur le flanc, plongé dans une sorte de narcose; un peu de tremblotement. Sensibilité conservée.

3 h. 55. Il se gratte à plusieurs reprises le museau et présente ensuite de petits mouvements convulsifs des pattes. Audition conservée. De temps en temps il essaie de se lever, fait quelques pas, puis roule par terre et

reste inerte sur le flanc en présentant un peu de tremblement de l'extrémité des pattes. T. = 34.8.

4 h. 30. Il semble un peu moins affaibli et peut se tenir debout en s'appuyant contre les barreaux de la cage. T. = 35.2. Il commence à marcher un peu.

5 h. Très amélioré. Faible et titubant. Bien portant le lendemain. (Il a reçu en tout 0.45 pour 100 gr. d'animal).

Exp. V. — Rat jeune. (Section or. dr.) poids 100 gr.

Acétyl méthyluréthane. Affaiblissement. Anhélation. Etat ébriéforme avec crises épileptoïdes unilatérales alternantes. Coma.

3 mai 1892. 3 h. 40. Injection sous-cutanée de 0.50 gr. *acétyl-méthyluréthane* dans 2 cc. eau.

3 h. 50. Faiblesse. Titubation. Anhélation. On dirait un animal ivre.

4 h. 15. Animal affaissé, il se couche mais se relève si on l'éveille. Respiration haletante.

4 h. 30. Très affaissé. Il se couche sur le flanc et ne cherche pas à mordre si on le touche. Yeux ouverts.

5 h. 10. Tombe sur le flanc chaque fois qu'il essaie de se relever et présente de petites secousses épileptoïdes limitées au côté droit. Les pattes à droite, surtout la postérieure, sont agitées par crises, de petites secousses rapides et l'animal tourne la tête de ce côté.

5 h. 30. Même état, mais les secousses épileptoïdes sont à gauche. L'animal fait quelques pas, trébuche, puis roule sur le côté avec de petites secousses dans les pattes gauches, surtout la postérieure et la tête inclinée de ce côté. Anhélation. Pas de crottes ni d'urine. Pas de salivation.

5 h. 40. Il commence à se défendre un peu quand on l'attaque. Convulsion épileptoïde à droite; ces crises ressemblent à l'épilepsie jacksonienne, avec mâchonnement et petites secousses du museau.

5 h. 45. Crises constituées seulement par des mâchonnements avec grincement des dents sans secousses dans les membres.

4 mai. Bien portant.

3 h. 55. Nouvelle injection de 0.50 d'*acétyl-méthyluréthane*.

4 h. 5. Un peu d'incertitude dans la marche et la station.

4 h. 10. Titubation. Aspect d'ivresse. Grande difficulté à marcher et à se tenir debout.

4 h. 20. Pupilles punctiformes. Sensibilité conservée. Crise épileptiforme unilatérale droite surtout dans le membre postérieur fléchi.

4 h. 25. Crises analogues, mais à gauche.

5 h. 10. Animal affaissé, couché sur le flanc, inerte. Réagit au pincement. Pupille punctiforme.

6 h. Inertie complète. Réaction presque nulle. Pupille punctiforme. Respiration haletante. L'animal semble plongé dans un coma profond.

6 h. 45. Même état.

5 mai. 4 h. Bien portant, mais encore un peu affaibli et haletant. Il marche aisément, mais il semble un peu somnolent. Pupilles punctiformes.

6 mai. Etat normal.

Exp. VI. — Rat jeune, poids 87 gr.

Acétyl-méthyluréthane. Dose toxique. Narcose, coma, mort.

11 nov. 1892. 4 h. Injection sous-cutanée de 0.70 *Acétyl-méthyluréthane* (soit 0,80 pour 100 gr. d'animal).

5 h. L'animal inerte, couché sur le flanc, et plongé dans une narcose profonde, à peine excitable.

12. La narcose est moins intense. L'animal peut se relever et faire quelques pas en trébuchant quand on l'excite.

13. L'animal se relève sur ses pattes, mais il est faible, hérissé. Il marche péniblement quand on l'excite, en titubant. Si on l'abandonne à lui-même, il se ramasse en boule et reste immobile dans une sorte de torpeur.

14. 3 h. L'animal est inerte, très refroidi, couché sur le flancs; le cœur est faible, ralenti.

5 h. Cœur à peine perceptible. Coma. Respiration agonique. Diarrhée. Mort.

A l'autopsie : Matières liquides jaunâtres dans l'intestin qui présente quelques ecchymoses. Diarrhée fécale dans le gros intestin. — Pas de méthémoglobine dans le sang.

Exp. VII. — Grenouilles vertes A et B.

A. Poids 11 gr. *Acétyl-éthyluréthane. Dose non mortelle. Inertie motrice, guérison.*

22 août 1893. 4 h. 15. Injection sous-cutanée de 0,06 d'*acétyl-éthyluréthane* (0.05 pour 10 gr. d'animal).

4 h. 20. Faiblesse. L'animal est inerte et ne peut plus se retourner si on le renverse; il exécute encore de temps en temps un léger mouvement. La respiration est conservée.

4 h. 25. Plus de mouvements spontanés. Respiration suspendue. Très faibles mouvements réactionnels au pincement des pattes.

Les battements du cœur observés à travers la peau du thorax ne paraissent pas modifiés.

4 h. 30. Même état.

6 h. Légère amélioration. L'animal est toujours inerte, mais il réagit un peu plus vivement au pincement des pattes et présente de temps en temps un mouvement respiratoire.

23 août. Encore un peu de faiblesse; légère ataxie dans les mouvements. L'animal se retourne assez rapidement quand on le renverse sur le dos.

24. La grenouille paraît tout à fait remise.

B. Poids 20 gr. *Inertie motrice. Dose toxique, mort.*

24 août 1893. 3 h. 45. Injection sous-cutanée de 0,20 *acétyl-éthyluréthane* (0.10 pour 10 gr. d'animal).

3 h. 55. Animal complètement inerte, réagit à peine au pincement des pattes. Respiration suspendue.

4 h. 25. Inertie absolue. Aucune réaction au pincement des pattes. Le cœur examiné à travers la peau ne paraît pas modifié, 13 à 14 battements au quart de minute. Pas d'extension des membres en promenant un courant faradique sur le rachis. L'extension se produit quand l'excitation a lieu sur le trajet des nerfs sciatiques, mais seulement avec un courant fort. Muscles bien excitables.

On la trouve morte le lendemain matin, en rigidité. Les humeurs et le sang exhalent l'odeur d'acide acétique et rougissent le papier de tournesol.

Exp. VIII. — Grenouille verte (poids 22 gr.).

Acétyl-éthyluréthane. Action directe sur le cœur. Ralentissement.

7 sept. 1892. Animal immobilisé par la piqûre du bulbe. Thorax ouvert; cœur mis à nu; péricarde incisé. L'animal réagit vivement au pincement et saute quand on l'excite. Respiration arrêtée.

4 h. 36. Battements 10 au 1/4 min. large diastole.

4 h. 37. Instillation de quelques gouttes d'une solution au 1/10 d'*acétyl-éthyluréthane*.

4 6. 39. Battements 10 au 1/4 min.

4 h. 41. Battements 10 au 1/4 min. Nouvelle instillation.

4 h. 43. Battements 10 au 1/4 min.

4 h. 50. Battements 9 à 10 au 1/4 min. Large instillation dans le péritoine et sur le cœur. Quelques secousses rythmiques des pattes dues sans doute à l'impression sur la séreuse.

5 h. 5. Battements 9 au 1/4 min. L'animal réagit toujours vivement au pincement des pattes, mais non pas si on se borne à les saisir ou à les déplacer.

5 h. 15. Battements 9 au 1/4 mm. Nouvelle instillation. La grenouille a reçu en tout 0.10 *d'acétyluréthane* dans 1 cent. cube d'eau, sur le cœur et le péritoine.

5 h. 35. Battements 8 au 1/4 mm. L'animal réagit moins vivement au pincement.

5 h. 46. Même état. On l'achève.

Exp. IX. — Rats A et B.

A. Femelle (poids 200 gr.). *Acétyl-éthyluréthane. Dose non toxique. Somnolence, guérison.*

déc. 1892. 5 h. Injection sous-cutanée de 0.90 *acétyl-éthyluréthane*, soit 0.45 pour 100 gr. d'animal.

5 h. 10. État ébriéforme. L'animal vacille en marchant.

5 h. 15. Il tombe sur le flanc et reste inerte dans une sorte de somnolence. Si on lui pince les pattes, il se relève et fait quelques pas en trébuchant, puis il retombe bientôt dans son assoupissement.

9 déc. Encore un peu de faiblesse. Il mange avec appétit.

10 déc. Il est tout à fait remis; bien portant les jours suivants.

B. Male (poids 200 gr.). *Acétyl-éthyluréthane. Dose toxique. Narcose. Mort dans le coma.*

10 déc. 1892. 5 h. Injection sous-cutanée de 1 gr. *acétyl-éthyluréthane*, soit 0.50 pour 100 gr. d'animal.

5 h. 10. L'animal chancelle en marchant; bientôt il reste couché sur le flanc, inerte.

5 h. 30. Narcose. Léger mouvement réactionnel quand on pince la patte. Pupilles contractées.

11 déc. L'animal reste couché sur le flanc, inerte, plongé dans une narcose profonde. Il réagit à peine au pincement réitéré des pattes. Pas de tressaillement au bruit. Pupilles punctiformes; les yeux sont mouillés de larmes. Parfois, un léger frémissement d'une patte, une petite secousse fibrillaire.

12 déc. 11 h. L'animal est complètement inerte, inexcitable, très refroidi. Respiration superficielle, lente, parfois suspirieuse. Battements du cœur affaiblis.

3 h. Trouvé mort en rigidité.

Autopsie : Intestin grêle rempli de sang noir; il n'y en a pas dans le gros intestin qui renferme encore un chapelet de crottes moulées. Vessie remplie d'urine sanglante. Poumons d'un rose vif. Foie et reins congestionnés. — Pas de méthémoglobine dans le sang contenu dans le cœur.

Exp. X. Cobaye jeune (Poids 185 gr.).

Acétyl-éthyluréthane. Narcose. Mort avec une dose de 1 gr. (soit de 54 %) injectée dans le péritoine.

13 sept. 1892. 3 h. 30. Injection intrapéritonéale de 0.50 *acétyluréthane* dans 2 cent. cubes d'eau (soit 0,27 %). Tout de suite après l'animal chancelle, puis tombe sur le flanc. La tête se renverse en arrière en opistothonos; le tronc et les pattes présentent une certaine rigidité. La respiration n'est pas troublée. Au bout de quelques minutes, cet état cesse et l'animal reste inerte, flasque, la tête en position normale, les yeux clos, dans un état de narcose.

3 h. 40. Il reste couché sur le flanc, dans un état d'inertie et de narcose. Si on le pince, il se débat et cherche momentanément à se relever.

3 h. 45. Nouvelle injection intrapéritonéale de 0.50 *acétyluréthane* dans 2 cent. cubes d'eau (0.27 %). Après l'injection, la tête se renverse de nouveau en opistothonos et après quelques mouvements des pattes s'étendent dans une sorte de tétanisme. Au bout de quelques minutes, il reste inerte, couché sur le flanc, dans un état flasque de narcose. Il réagit à peine au pincement des pattes.

4 h. Narcose complète. Aucune réaction au pincement, ni au bruit. Réflexe palpébral conservé. Réflexe rotulien aboli.

4 h. 10. Quand on l'excite un peu, il reparaît de la motilité dans les membres inférieurs qu'il agite d'un mouvement rythmique de va-et-vient.

4 h. 30. Il reste inerte, immobile, refroidi, couché sur le flanc, en narcose, les yeux mi-clos. Le pincement des membres est presque sans action.

5 h, Même état. T. R. 34°.

5 h. 15. État comateux. Respiration plus superficielle; les battements du cœur semblent affaiblis. L'animal est bouffi, très refroidi, sans réaction aux excitants.

6 h. Même état. Respiration et battements du cœur faibles.

14 sept. Trouvé mort le matin.

Rien d'anormal à l'autopsie. Pas de congestion intestinale; pas de diarrhée. Le sang est rouge et ne renferme pas de méthémoglobine.

Exp. XI. — Lapin jeune (poids 1500 gr.).

Acétyl-éthyluréthane. Injection stomacale. Somnolence.

15 déc. 1892. 3 h. 30. Injection stomacale de 3 gr. *acétyl-éthyluréthane* dans 40 cc. eau. Injection de lavage de 40 cc.

4 h. État apathique, faiblesse. Somnolence. L'animal reste dans la position où on le place sans chercher à s'en aller.

5 h. Il reste couché sur le ventre, les pattes étendues. Il ne peut se tenir debout. Si on le renverse, il se replace cependant rapidement sur le ventre et reste ainsi sans bouger dans une sorte d'hébétude. De temps en temps il ferme les yeux comme s'il voulait s'assoupir. Réflexes patellaires normaux.

16 déc. Bien portant et jours suivants.

Exp. XII. Chatte adulte.

Acétyl-éthyluréthane. Injection intrapulmonaire de 3 gr. Injections intraveineuses de 12 gr. Narcose, guérison.

14 déc. 1892. 3 h. 30. On pratique par la bouche une injection de 40 cc. eau tenant en solution 3 *gr. acétyl-éthyluréthane.* L'injection est faite par erreur dans la trachée car l'animal tout de suite après est asphyxié, inerte. On le ranime peu à peu; les pupilles sont très dilatées.

3 h. 15. L'animal est revenu à lui; il respire avec calme; il présente de l'incoordination dans la démarche, comme s'il était ivre; les pupilles sont dilatées.

5 h. L'animal se tient bien sur ses jambes, mais il présente de l'incoordination dans la démarche; si on le laisse libre à terre, il se promène en décrivant des cercles et en titubant légèrement. La respiration est encore un peu bruyante; les pupilles dilatées. Le sensorium semble affaibli. Apathie.

5 h. 30. Même état.

15 déc. Bien portant, sauf un peu d'apathie. L'animal tousse et éternue de temps en temps; les voies respiratoires paraissent irritées.

Il n'y a pas eu de vomissements ni de diarrhée.

16 déc. Bien portant. Mange de bon appétit.

2 h. 45. Incision crurale; canule dans la veine crurale.

3 h. Injection intraveineuse en quatre fois de 2 *gr. acétyl-éthyluréthane* dans 16 cc. eau. Un peu d'obnubilation et de faiblesse.

3 h. 15. Injection intrav. de 2 *gr.* dans 16 eau.

3 h. 30. Injection de 2 *gr.* dans 12 eau. Somnolence. Quelques légers frissonnements.

3 h. 45. Injection de 2 *gr.* dans 12 eau. Somnolence, faiblesse. Si on le détache, il reste sur le flanc et agite les pattes d'une façon incohérente. Toutefois, il peut encore se relever si on l'excite. Pupilles dilatées. Un peu de raideur de la nuque.

4 h. 20. Injection intraveineuse de 2 *gr.* dans 12 cc. eau. Tout de suite après, la narcose devient complète. L'animal reste inerte, sans réaction au pincement. Pupilles dilatées. Respiration calme, normale. Cœur normal.

Cornée insensible. Réflexe conservé. T. 34°.

4 h. 30. L'animal sort de sa torpeur, pousse quelques grognements, fait quelques mouvements. Un peu de raideur de la nuque.

Si on l'abandonne à lui-même, il retombe en narcose.

4 h. 50. Nouvelle injection intraveineuse 2 *gr.* dans 12 gr. eau. On coud les plaies et on le détache.

L'animal tombe dans une narcose absolue. Pupilles dilatées. Inertie complète, flaccidité du corps, résolution totale. Absence de toute excitabilité. Réflexes patellaires conservés. Cœur et respiration normales.

5 h. 30. Même état de narcose complète en résolution, sans excitabilité.

17 déc. L'animal a repris sa motilité, mais il est somnolent. Il reste couché et dort; si on l'excite, il fait quelques mouvements, mais il a de la peine à se tenir debout. Livré à lui-même, il ne tarde pas à se rendormir. Pupilles normales, contractiles. Excité fortement, il fait quelques pas en trébuchant, mais ne tarde pas à s'affaisser.

18 déc. Bien portant, sauf affaiblissement, manque d'entrain et d'appétit. Complications pulmonaires.

20 déc. On le tue. Rien d'anormal dans l'intestin, l'estomac, le foie, les reins, le sang.

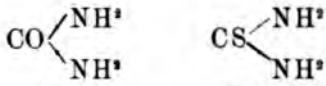
Urine ambrée, limpide, albumineuse légèrement; réduction douteuse.

Poumons : vive congestion des bases avec hépatisation rouge, teinte feuille morte du reste du poumon, dues à l'injection intra-trachéale du 14 décembre.

II

Thio-urée.

On désigne sous le nom de thio-urée, sulfo-urée ou sulfurée une urée dans laquelle l'oxygène est remplacé par du soufre.



Urée. Thio-urée.

Il est actuellement reconnu que l'urée pure n'est pas toxique. Felz et Ritter [1] ont montré que les phénomènes observés par plusieurs auteurs chez des animaux auxquels on avait administré de l'urée étaient dus à la présence de sels ammoniacaux ; ils manquent quand on se sert d'un produit absolument pur. On peut alors introduire dans le sang des doses massives de 5 à 6 gr. par kilogr. d'animal sans amener d'accidents. Pour tuer des lapins, avec une injection intra-veineuse d'urée, Bouchard [2] a du atteindre les quantités énormes de 70 à 80 gr. pour 1000 gr. de sang.

L'urée est l'amide de l'acide carbonique. Elle représente du carbonate d'ammoniaque moins deux molécules d'eau ; elle peut fixer de nouveau cette eau pour régénérer du carbonate d'ammoniaque. Ce dernier est très toxique et amène la mort même avec de faibles doses après de violentes convulsions qui peuvent être suivies d'une période de coma. En se transformant en urée, il perd donc sa toxicité ; un pareil processus a lieu normalement dans le foie.

La thio-urée existerait en petite quantité dans l'urine normale d'après Bretet, Gautrelet [3] ; elle contribuerait alors avec

[1] Felz et Ritter. L'urémie expérimentale. Paris 1881, p. 151, et *Acad. Sc. Paris*, 15 avril 1880.
[2] Bouchard. Leçons sur les auto-intoxications, 1887, p. 63.
[3] Gautrelet. Urines. Paris 1889, p. 84.

la taurine, la cystine, etc., à former ce qu'on appelle le soufre neutre ou non oxydé de l'urine. Cette question toutefois demande de nouvelles recherches.

L'urée n'étant pas toxique, il était intéressant de savoir ce que devient la toxicité de la molécule quand l'oxygène est remplacé par du soufre pour former la thio-urée.

Nos expériences ont été faites sur des grenouilles, des rats et des cobayes[1].

Les grenouilles vertes ou rousses, après une injection de thio-urée, deviennent faibles, apathiques. Les mouvements volontaires sont d'abord supprimés, la respiration se ralentit puis se suspend. Bientôt la faiblesse augmente; l'animal ne se retourne qu'avec peine si on le renverse. Assez souvent on observe alors quelques convulsions tétaniques; quand on excite l'animal ou quand il cherche à se relever, les jambes postérieures s'étendent brusquement. Cette phase qui peut manquer est toujours de courte durée; l'inertie motrice s'accentue, les réactions réflexes diminuent puis disparaissent et la mort survient avec affaiblissement graduel et arrêt du cœur en diastole.

Si la dose n'est pas mortelle, l'inertie motrice se dissipe peu à peu ; les mouvements sont d'abord faibles, accompagnés de petites secousses ataxiques des muscles. Peu à peu l'animal reprend son aspect normal. Nous n'avons pas constaté de tétanisme dans ces conditions.

L'inertie motrice observée chez la grenouille est d'origine centrale. Elle atteint d'abord les centres supérieurs, car les mouvements spontanés et la respiration disparaissent les premiers alors que les réflexes subsistent. Souvent même à ce moment il y a une courte phase d'hyperexcitabilité médullaire donnant lieu à l'extension tétanique des membres. Puis l'excitabilité de la moelle diminue à son tour ; les réactions réflexes deviennent moins vives et disparaissent. Un courant faradique promené alors sur le rachis ou mieux une aiguille plongée dans le canal médullaire ne détermine plus que de faibles secousses dans les membres.

[1] La thio-urée employée dans ces expériences provenait du laboratoire de MM. Curchod, Matras et Cᵉ à Nyon. La solution n'était pas teintée par l'acétate neutre de plomb, mais elle noircissait si on la faisait bouillir avec de l'acétate de plomb en présence d'un alcali.

Les nerfs périphériques restent excitables. Ce n'est guère qu'avec de très hautes doses et après l'arrêt du cœur que leur excitabilité diminue. Les muscles conservent également leur excitabilité normale; dans les derniers stades de l'intoxication, on observe parfois une diminution de l'excitabilité avec un peu de tendance à la contracture.

Si l'on pratique la ligature en masse du tronc de l'animal en ménageant les nerfs ischiatiques, selon la méthode de Beruard pour l'étude du curare, on vérifie que l'inertie motrice est bien d'origine centrale et ne respecte pas le train postérieur protégé par la ligature.

Le cœur n'est impressionné chez la grenouille que dans un stade avancé de l'intoxication. Chez un animal complètement inerte, il peut encore conserver son énergie normale. Avec une dose élevée, on voit peu à peu les battements se ralentir tout en restant encore vigoureux, puis ils deviennent plus faibles et l'arrêt a lieu en diastole. Le cœur reste encore quelque temps excitable et présente souvent des reprises momentanées de battements. La diastole n'est pas large comme celle que produirait l'excitation du nerf vagne et il n'y a pas de reprise sous l'influence de l'atropine, comme on l'observe dans l'empoisonnement par la muscarine.

La dose mortelle pour la grenouille verte est d'environ 0,10 gr. pour 10 gr. d'animal, mais on obtient déjà des effets très appréciables avec une dose moitié plus faible.

Chez les animaux à sang chaud, cobaye, rat, on voit survenir après l'injection sous-cutanée de thio-urée de la faiblesse avec refroidissement progressif aboutissant au coma et à la mort, sans convulsions.

Ce n'est généralement qu'un temps assez long après l'injection, même si elle a été faite dans la cavité péritonéale, que l'animal présente des phénomènes morbides appréciables. L'animal devient faible, tremblotant, hérissé; il se ramasse en boule dans un coin de sa cage; sa température baisse peu à peu, les battements du cœur diminuent d'énergie et présentent quelques intermittences et du ralentissement. La sensibilité ne paraît pas atteinte. Le sensorium est conservé; il n'y a pas d'engourdissement comme avec les uréthanes. L'animal peut rester plusieurs heures dans cet état, puis revenir graduellement à la santé si la dose n'est pas trop élevée. Si celle-ci est

mortelle, le refroidissement et l'affaiblissement du cœur augmentent ; l'animal, plongé dans le collapsus, reste immobile sur le flanc en présentant de temps en temps une légère secousse fibrillaire de l'extrémité des pattes. La respiration devient superficielle, les battements du cœur de moins en moins perceptibles et la mort survient peu à peu sans convulsions.

L'urine rendue est ambrée, limpide, non albumineuse ; elle renferme de la thio-urée inaltérée ; si on y ajoute à froid une solution d'acétate de plomb, elle ne noircit pas, mais il se fait un précipité abondant de sulfure si on chauffe avec un peu de soude. Elle noircit également la liqueur de Fehling ; la réaction commence à froid et s'accentue en chauffant.

A l'autopsie, il n'y a pas de diarrhée, ni de sang dans l'intestin dont le réseau vasculaire sous-séreux est légèrement injecté.

Le sang ne paraît pas altéré. On n'y constate pas la raie de la méthémoglobine, ni de raie imputable à la présence de H^2S.

La dose toxique pour le cobaye, en injection sous-cutanée, est d'environ 0,40 pour 100 gr. d'animal.

La substitution d'un atome d'oxygène par un atome de soufre dans la molécule de l'urée, pour former la thio-urée, confère à la molécule des propriétés toxiques qui se manifestent surtout par la dépression du système nerveux central et l'affaiblissement progressif du cœur.

Chez la grenouille, l'inertie motrice d'origine centrale peut être précédée d'une courte phase de tétanisme. L'arrêt du cœur a lieu en diastole. Les nerfs périphériques et les muscles restent excitables.

Chez les mammifères, la mort survient dans le collapsus avec refroidissement graduel, sans convulsions. Pas d'altérations spectroscopiques du sang.

Expériences.

Exp. I. — Grenouille verte, grosse et vigoureuse. 55 gr.

Thio-urée. Doses faibles. Inertie motrice. Cœur non impressionné. Guérison.

29 juin 93. 4 h. Injection de 0.20 *thio-urée* dans 2 cc. eau, une moitié dans le sac lymphatique dorsal, l'autre moitié dans la cavité abdominale.

4 h. 30. Respiration un peu affaiblie. L'animal est toujours vigoureux.

5 h. 15. L'animal semble un peu moins vigoureux. Il respire encore vivement surtout s'il a été excité.

6 h. 30. Même état. En somme l'animal paraît peu impressionné, sauf qu'il est moins vif.

30 juin. 4 h. Même état.

1er juillet. Animal bien portant.

3 juillet. Midi. Injection sous-cutanée et intrapéritonéale de 0.30 *thio-urée* dissoute dans 2 cc. eau.

3 h. Faiblesse. L'animal se retourne avec peine si on le renverse. Respiration suspendue. Les membres inférieurs affaiblis, fléchissent et se croisent sous l'animal.

4 h. 30. La faiblesse a augmenté. L'animal ne peut plus se retourner si on le renverse. Mouvements réflexes conservés; pas de mouvements spontanés. L'animal réagit vivement au pincement, mais reste inerte sur le dos, sans chercher à se relever.

4 h. 40. Même état. Le cœur examiné à travers la peau paraît avoir des battements réguliers, 12 à 13 au ¼ min.

6 h. 15. Même état d'inertie motrice spontanée avec conservation de l'excitabilité réflexe et des mouvements associés provoqués par une excitation. En l'absence d'excitation, l'animal reste immobile. Le cœur, vu à travers la peau, bat bien. La fréquence des battements ne paraît pas avoir diminué.

4 juillet. 9 h. m. Amélioration. La motilité spontanée a un peu reparu. L'animal est toujours très faible et ne peut se relever qu'avec peine si on le renverse. Le cœur bat bien.

5 h. Un peu plus de force dans les mouvements spontanés. L'animal peut se relever assez vite si on le renverse; il exécute quelques sauts. La respiration a reparu.

5 juillet. L'animal paraît tout à fait remis.

7 juillet. La grenouille est toujours en bon état. Elle a l'air tout à fait normale.

Exp. II. — Grenouille verte, vigoureuse.

Thio-urée. Inertie motrice d'origine centrale avec courte phase tétanique. Ralentissement puis arrêt du cœur en diastole.

30 juin. 4 h. 20. Injection sous-cutanée et intrapéritonéale, de 0.40 *thio-urée* dans 3 cc. eau.

4 h. 40. Faiblesse. L'animal se retourne avec peine. Respiration conservée, mais un peu affaiblie.

5 h. Grande faiblesse. La grenouille ne peut plus se retourner qu'avec beaucoup d'efforts si on la renverse. Respiration presque arrêtée.

5 h. 20. Quand on la met sur le dos, elle cherche à se retourner, mais sans pouvoir y arriver. Inertie motrice. Peu de mouvements spontanés; l'animal reste immobile.

5 h. 30. Même état. Elle réagit bien au pincement.

7 h. Animal complètement inerte. Pas de mouvements spontanés. Au pincement contraction prolongée tétaniforme, tout au moins pour les membres inférieurs. Même résultat en laissant tomber l'animal sur le dos. Pas de secousses au bruit, ni au choc à distance.

7 h. 5. On met le cœur à nu; battements 9 à 10 au 1/4 de min., assez énergiques. Pas d'aspect spécial dans la forme des contractions.

7 h. 20. Battements intermittents, inégaux, incomplets, 6 à 7 au 1/4 minute. Le sang progresse péniblement à la façon d'une onde, de la base à la pointe à chaque contraction. De temps en temps, une pause en diastole, puis deux contractions coup sur coup, empiétant l'une sur l'autre.

7 h. 30. Battements un peu plus rapides 8 au 1/4, affaiblis. Puis après une série de battements, le cœur s'arrête en diastole et ne présente plus que des ébauches de battements. Puis survient de nouveau une phase de battements désordonnés, irréguliers, puis le cœur se remet à battre. Ces phases d'arrêt et de reprises se succèdent à courts intervalles.

7 h. 35. Le cœur tend à s'arrêter en diastole. Les phases de reprise sont plus rares et plus courtes. Inertie motrice complète. Pas de réaction au pincement. On coupe la tête. Une aiguille plongée dans le canal médullaire provoque une vive extension des membres.

7 h. 40. On dénude les sciatiques. Leur excitation provoque, même avec un courant faible, une vive extension des membres, de courte durée. Les muscles sont bien excitables. Pas de prolongation apparente de la contraction musculaire.

7 h. 45. Cœur arrêté en diastole, peu large, plein de sang. On l'imbibe d'atropine. Pas de reprise des battements.

Exp. III. Grenouille verte, petite (16 gr.), vivace.

Thio-urée. Inertie motrice d'origine centrale avec courte phase tétanique. Ralentissement, puis arrêt du cœur en diastole.

7 juillet 1893. 3 h. 30. Injection sous-cutanée de 0.30 *thio-urée* dissoute dans 2 cc. eau; la moitié sous la peau du dos, l'autre sous celle de l'abdomen, et peut-être aussi dans la cavité abdominale.

3. h. 45. Animal faible. Il a de la peine à ramener ses membres. Les mouvements se font avec difficulté, en tremblotant. Il semble y avoir un léger degré d'augmentation de le réflectivité médullaire. Respiration arrêtée.

3 h. 50. L'excitabilité réflexe de la moelle a augmenté. Quand on excite l'animal, les membres postérieurs s'étendent visiblement à la manière d'une convulsion tétanique.

4 h. L'excitabilité réflexe tétanique est déjà moins accentuée. Elle s'affaiblit rapidement.

4 h. 2. Animal complètement inerte. Plus de mouvements réflexes au pincement.

4 h. 10. Un courant faradique fort promené sur le rachis détermine encore l'extension des membres. Il y a un peu de prolongement dans la

durée de la contraction qui se fait souvent en deux fois pour une seule excitation. Un courant faible reste sans effet. L'excitabilité médullaire est diminuée, mais il y a encore une trace de tétanisme dans le mode de contraction.

4 h. 15. On ouvre l'animal. Cœur arrêté en diastole, presque inexcitable. On coupe la tête; une aiguille plongée dans le canal médullaire détermine encore une légère extension des membres postérieurs.

4 h. 20. Nerfs sciatiques excitables. Muscles excitables; leur excitation ainsi que celle des nerfs provoque une légère crampe. Il y a un peu d'augmentation dans la durée de la contraction.

4 h. 25. Le cœur présente encore de temps en temps de légères ondulations, des ébauches de battement. Nerfs brachiaux excitables.

4 h. 30. Les muscles sont toujours excitables. La prolongation de la contraction ne se montre plus.

4 h. 45. Même résultat. Les nerfs sont encore excitables.

Exp. IV. — Grenouille verte.

Thio-urée. Action directe sur le cœur. Ralentissement, puis affaiblissement progressif.

28 juin. On ouvre le thorax; on découvre le cœur; péricarde non incisé.

4 h. 25. Battements du cœur 13 au 1/4 min. vigoureux. Injections dans la cavité thoracique et abdominale de 0,15 *thio-urée* dissoute dans 1 cc. eau.

4 h. 35.	Battements 12 à 13, énergiques.		
4 h. 40.	» 11 à 12	id.	
4 h. 45.	» 10 à 11	id.	
5 h.	» 9 à 10	id.	Animal vigoureux.
5 h. 15.	» 8 à 9	id.	
5 h. 25.	» 9 à 10.		

Nouvelle injection de 0,15 *thio-urée* dans la cavité thoraco-abdominale. On incise le péricarde.

5 h. 35. Battements 9 à 10, énergiques.

On pulvérise 0,05 *thio-urée* en masse pâteuse avec un peu d'eau, et on la dépose au-dessus du cœur, au niveau des gros vaisseaux, de sorte que l'animal étant incliné, l'eau qui s'écoule de ce dépôt vient baigner peu à peu le cœur.

5 h. 45. Battements 7 à 8 au 1/4, assez énergiques.

5 h. 55. » 7 à 8, affaiblis; diastole moins large.

6 h. 05. » 6 à 7, très affaiblis. Le cœur se remplit moins bien de sang, la diastole manque d'ampleur. Les contractions sont affaiblies et n'ont pas de caractère particulier.

Quelques secousses tétaniformes des membres inférieurs quand on les pince. De même si on soulève l'animal par les membres antérieurs, les postérieurs s'étendent rigides. Il y a évidemment une augmentation de la

réflectivité de la moelle. D'autre part, l'animal ne paraît plus avoir qu'une motilité spontanée atténuée ; il ne cherche pas à se relever. Pas de réaction au bruit, ni au choc à distance.

6 h. 15. Battements 5 à 6 au ¼, très affaiblis. Cœur beaucoup plus petit qu'au début, mou.

La réflectivité exagérée de la moelle n'existe plus ; les mouvements réflexes sont diminués. La moelle commence à se paralyser.

6 h. 30. Battements 5 à 6. Même état. L'animal reste inerte sur le dos ; réflexes peu marqués au pincement. Il vient de faire un essai spontané pour se retourner; mais reste habituellement inerte, sur le dos, sans faire un mouvement, quelle que soit la position dans laquelle on place ses membres.

6 h. 40. Même état. Les mouvements réflexes sont presque abolis. Plus de mouvements spontanés.

6 h. 45. Un courant électrique promené sur le rachis provoque l'extension des membres. Il n'y a plus de mouvements réflexes.

6 h. 40. Une aiguille plongée dans le canal médullaire provoque de légers mouvements des membres antérieurs, puis l'extension des postérieurs, mais moins vivement qu'à l'état normal.

Exp. V. — Grenouille verte (16 gr.) vivace.

Thio-urée. Expérience de Cl. Bernard pour montrer que l'inertie motrice est d'origine centrale.

10 juillet 1893. 5 h. On prépare l'animal selon la méthode de Cl. Bernard : ligature en masse du tronc en ménageant les nerfs ischiatiques.

5 h. 10. Injection dans la cavité abdominale et le sac lymphatique dorsal de 0,25 *thio-urée* dans 2 cc. d'eau. Une faible partie de l'injection est ressortie par la bouche et les narines.

5 h. 15. L'animal est toujours très vivace et retire énergiquement les membres postérieurs.

5 h. 20. Un peu de faiblesse dans les membres, surtout les antérieurs. L'animal retire les membres postérieurs avec un peu de lenteur et de tremblotement.

5 h. 30. Membres antérieurs et postérieurs presque morts. On ne provoque plus par le pincement que des mouvements très affaiblis. Il n'y a pas eu de tétanisme, ni de contractures.

5 h. 45. Inertie complète, aucun mouvement spontané ou réflexe des quatre membres. Un courant faradique fort promené sur le rachis provoque l'extension des membres antérieurs et postérieurs. Pas d'augmentation appréciable de la durée de la contraction. On coupe la tête ; pas de mouvements réflexes.

5 h. 40. Une aiguille introduite dans le rachis provoque encore ex-tension des membres antérieurs et postérieurs, mais moins vivement n'à l état normal. — Nerfs sciatiques bien excitables ; nerfs brachiaux é le ment. Pas de différence dans la contraction musculaire.

5 h. 45. Le cœur plutôt diastolé présente encore quelques ébauches de battements.

6 h. Le cœur complètement arrêté depuis quelques minutes, sous l'influence de percussions, a présenté des nœuds de contraction locale, puis s'est peu à peu systolé.

Exp. VI. — Cobaye jeune (poids 280 gr.)

Thio-urée. Faiblesse, refroidissement. Guérison.

12 juin 1893. 10 h. 30. Injection sous-cutanée de 1 gr. *thio-urée* dans 8 cc. d'eau (soit 0,36 pour 100 gr. d'animal.)

4 h. après-midi. Animal un peu hérissé, apathique. Cœur ralenti ; quelques intermittences.

5 h. Même état. Temp. rect. : 34,4°.

6 h. Animal très faible, hérissé, bouffi, inquiet. Cœur lent et faible. L'animal se ramasse en boule dans un coin de la cage, en tremblotant.

6 h. 15. Même état. T. R. : 33,4°.

13 juin. 3 h. après-midi. L'animal paraît remis.

14 juin. Bien portant.

Exp. VII. — Cobaye jeune (poids 230 gr.)

Thio-urée. Faiblesse, refroidissement. Mort dans le collapsus.

10 juin. 5 h. Injection sous-cutanée de 0,50 *thio-urée* dans 4 cc. eau (soit 0,22 pour 100 gr. d'animal.)

11 juin. Bien portant.

16 juin. 10 h. 30 m. Injection sous-cutanée de 1 gr. *thio-urée* dans six cent. cubes d'eau (soit 0,44 pour 100 gr. d'animal.)

3 h. après midi. Animal faible, refroidi, hérissé. Battements du cœur ralentis, affaiblis, intermittents. Sensibilité conservée.

4 h. 30. Même état. Si on renverse l'animal il se retourne lentement. Il reste dans un coin de la cage, roulé en boule, blotti, les yeux mi-clos. De temps en temps il se secoue un peu comme s'il était angoissé, en piétinant sur place et allongeant le museau.

5 h. Animal très affaibli ; il ne se relève qu'avec beaucoup de peine si on le renverse sur le dos. Sensibilité conservée. Cœur lent et mou ; rythme inégal ; quelques intermittences.

L'animal émet une urine ambrée, limpide, renfermant une faible trace d'albumine. Elle colore à froid en noir la liqueur de Fehling ; le précipité noir de sulfure de cuivre s'accentue à chaud. Elle ne colore pas à froid une solution d'acétate neutre de plomb ; mais il se fait un précipité abondant à chaud, en ajoutant de la soude. Il y a donc une élimination abondante de thio-urée non modifiée.

[illegible] juin. 9 h. m. Animal très faible, tremblotant ; il se tient avec peine sur ses pattes qu'il laisse glisser de côté ; si on le renverse, il ne se relève qu'avec beaucoup de difficulté. Il est très refroidi ; T. R. : 24,5°. Le cœur est à peine perceptible. La sensibilité est conservée.

9 h. 30. L'animal reste étendu sur le flanc, immobile. La respiration est superficielle. De temps en temps, légère secousse fibrillaire d'une patte ou d'une oreille.

10 h. Coma. Respiration agonique. Plus de réflexes au pincement. Parfois un léger mouvement des pattes.

10 h. 10. Mort dans le coma, sans convulsions.

Autopsie. Pas de diarrhée, ni de sang dans l'intestin. Très légère congestion du réseau vasculaire sous-séreux, surtout au niveau du cæcum.

Sang : pas de raie dans le rouge, même en solution assez colorée pour obscurcir tout le spectre sauf le rouge. Il n'y a donc pas de méthémoglobine, ni de raie imputable à la présence de H^2S.

Exp. VIII. — Rat jeune (poids 120 gr.)

Thio-urée. Affaiblissement, refroidissement, cyanose. Mort.

4 mai. 3 h. 45. Injection sous-cutanée de 0,60 thio-urée dans 4 cc. eau tiède.

4 h. Rien d'anormal.

5 h. Idem.

6 h. Un peu d'apathie, de faiblesse.

7 h. Animal très faible, refroidi, cyanosé. La respiration est lente, le cœur ne peut être perçu. Pupilles contractées. Sensibilité conservée.

L'animal marche avec difficulté, en se traînant. Il ne cherche pas à mordre quand on le saisit, mais retire la patte si on la pince.

Trouvé mort le lendemain.

Intestin grêle congestionné. Pas de sang dans l'intestin. Épanchement séreux dans les plèvres, sans congestion pulmonaire.

Sang : pas de méthémoglobine ; pas de raie dans le rouge imputable à H^2S.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1893.

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

SUR

QUELQUES PRÉPARATIONS DE LA PHARMACOPÉE HELVÉTIQUE

ÉDITION III

Par J.-L. PREVOST

La publication très prochaine de la troisième édition de la *Pharmacopée helvétique* m'engage à résumer ici d'assez nombreuses expériences pharmacologiques que j'ai entreprises dans le but de fixer la valeur des nouvelles préparations qui sont introduites dans ce nouveau codex. Il s'agit surtout des extraits fluides imités du codex américain et qui tiennent une assez large place dans cette troisième édition. Dans les séances de la commission de rédaction dans lesquelles nous eûmes à traiter de cette question importante, nous fîmes, MM. les prof. Massini, Demme et moi, remarquer à nos honorables collègues combien nous pouvions être embarrassés pour la fixation des doses maximales et minimales des extraits fluides dont nous ne connaissions pas la valeur toxique exacte; l'énergie du remède pouvant être modifiée par le mode de préparation. J'insistai sur la nécessité de soumettre d'une part ces nouveaux produits à une analyse chimique fixant leur valeur en alcaloïde actif, lorsque cela serait possible, et d'autre part, je fis observer qu'il serait d'un grand intérêt de faire l'analyse physiologique de quelques-uns de ces produits, en les comparant à d'autres formes médicamenteuses connues. Se rangeant à cette manière de voir, M. Keller, pharmacien cantonal de Zurich, qui était chargé de la préparation et de l'étude de ces extraits s'engagea à remettre un certain nombre de types de ses préparations soit à notre regretté collègue, le prof. Demme, que la mort empêcha

de communiquer ses résultats, soit à moi-même. Divers extraits de *digitale*, de *convallaria*, d'*aconit*, de *ciguë*, de *colchique*, etc. me furent envoyés. Je les ai soumis à une étude physiologique comparative dans de nombreuses expériences pratiquées soit chez des grenouilles, soit chez des mammifères, de tailles comparables les uns aux autres. Je suis ainsi arrivé, après de très longs tâtonnements, à établir une échelle relative de la toxicité de plusieurs de ces substances en les rapportant à un type connu.

Je crois que le résumé de ces recherches peut être d'un intérêt pratique, car, comme on le verra, plusieurs des extraits fluides (*digitale, convallaria, aconit*) offrent une énergie qui paraît être quelquefois plus considérable que celle des préparations que nous sommes actuellement habitués à employer. C'est là certainement un grand avantage, mais ce peut aussi constituer un danger dont il est bon que le praticien soit prévenu.

Je résumerai dans le présent article mes recherches sur les préparations de *digitale*. Dans un prochain numéro je rendrai compte de mes expériences sur les préparations d'*aconit*. Les résultats que j'ai obtenus avec les extraits de *colchique* et de *conium* et divers autres produits à symptômes toxiques peu déterminés, ne sont pas assez nets pour être concluants et de nouvelles recherches avec des provisions nouvelles seraient nécessaires pour pouvoir arriver à une conclusion nette à leur égard.

Chapitre I. — Groupe de la digitale [1].

Le Dr Keller m'a remis de ce groupe les préparations suivantes :

1° Extrait *fluide de digitale n° 26*, préparé comme l'indique la Pharmacopée helvétique, éd. III, avec de l'alcool à 55 %.

2° Id., n° 6. Préparé avec de l'alcool plus étendu, 40 %.

3° Extrait *fluide de convallaria*, n° 4, préparé selon la formule

[1] La Pharmacopée helvétique, éd. III, possède aussi la *Teinture de strophanthus* (à 1 : 10) que je n'ai pas eu à examiner et qui appartient aussi à ce groupe. J'ai lieu de croire que la variabilité des graines de strophan us qui sont dans le commerce est de nature à rendre cette préparation sou nt infidèle, comme je l'ai fait remarquer dans l'article que j'ai écrit su ce sujet il y a quelques années. — Voir : J.-L. Prevost. Le Strophanthus. v. critique. *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1887.

indiquée dans la Pharmacopée helvétique, éd. III, avec de l'alcool à 55 %.

4° Extrait *duplex, sec.*

5° *Teinture de digitale,* faite selon la Pharmacopée helvétique, éd. III, à 1 : 10.

Mes expériences ont consisté à rechercher la dose qui arrête le cœur et tue la grenouille rousse au bout de quelques heures.

Au moment de l'année où j'opérai, je n'avais à ma disposition que des grenouilles rousses, qui sont notablement plus sensibles aux préparations de digitale que la grenouille verte. Ce fait, signalé par Vulpian, a été confirmé par les auteurs qui se sont occupés de cette question. Il faut par conséquent pour la grenouille verte un peu plus que doubler les chiffres que j'ai obtenus avec la grenouille rousse.

Plusieurs auteurs, pour fixer la valeur des préparations de digitale, préfèrent injecter une dose variable de ce toxique, ou le placer sur le cœur lui-même et noter en combien de temps ils obtiennent l'arrêt du cœur, cet arrêt survenant en un temps de plus en plus court en relation directe avec la dose.

C'est cette méthode que mon regretté collègue Demme me dit avoir surtout suivie, lorsque, étant à Berne, à l'occasion d'une des réunions de la commission, j'allai lui parler du résultat de mes expériences. D'après sa communication verbale, lorsqu'il était déjà retenu par la maladie, j'appris que ses résultats concordaient assez exactement avec les miens, mais ses expériences n'étaient pas achevées et dès lors la maladie l'empêcha, je le crois, de les compléter.

C'est aussi cette méthode qu'employa surtout Fraser[1] dans sa belle étude sur le *strophanthus hispidus,* tout en notant aussi avec soin la dose toxique.

Pour ma part, je préfère, comme moins sujet à des causes d'erreur, le procédé qui consiste à rechercher la dose minimale qui entraîne l'arrêt définitif du cœur et la mort de l'animal. Cette dose fixée, j'ai toujours eu la précaution, par de nombreuses expériences de contrôle, de confirmer les résultats obtenus.

J'ai pu, en faisant ces mêmes recherches avec les divers ex-

[1] Fraser. Strophanthus hispidus. *Trans. of the Roy. Soc. of Edinburgh,* XXXV et XXXVI, 1890 et 1891. Analysé dans *Rev. méd. de la Suisse romande,* 1892, p. 333.

traits qui étaient soumis à mon examen, et comparativement avec des granules de digitaline d'Homolle et Quevenne, et avec la digitaline cristallisée de Nativelle, établir une échelle d'énergie entre ces divers produits et obtenir un tableau que depuis lors mes expériences subséquentes n'ont fait que confirmer. Les granules d'Homolle et Quevenne m'ont toujours offert une grande similitude dans leur énergie; j'ai employé bien des flacons qui se sont toujours montrés identiques dans leur action.

J'ajouterai que M. le prof. Schær, dans le but d'introduire dans la Pharmacopée une préparation de digitaline, m'avait envoyé deux échantillons de digitaline, préparée selon les procédés d'Homolle et Quevenne : ces échantillons ont eu dans mes expériences, comme on le verra, la même valeur toxique que celle des granules Homolle et Quevenne.

Une digitaline, dite allemande, que j'expérimentai en comparaison avec les autres, a été, au contraire, d'une puissance environ trois fois moindre.

Les expériences que j'ai faites avec ces échantillons de digitaline ont leur intérêt, cependant moindre que je m'y attendais lorsque je fis mes expériences, car la commission du codex a renoncé à formuler une préparation de la digitaline, la considérant comme trop compliquée et comme trop coûteuse pour la rendre officinale. J'éprouve pour ma part un réel regret de cette détermination.

Les expériences faites sur les grenouilles ont été aussi pratiquées sur des mammifères, *cochons d'Inde*, *lapins*, *chats*, *rats*, etc.

Mais c'est bien certainement la grenouille qui, pour la digitale, se prête le mieux à établir l'échelle comparative de toxicité. Les mammifères varient, comme on l'a déjà signalé, beaucoup en susceptibilité relativement aux toxiques du groupe de la digitaline. Stannius avait remarqué déjà anciennement le peu de sensibilité du lapin, j'ai observé que le rat est aussi fort peu sensible à la digitaline. On a peine, à moins de très hautes doses, d'obtenir l'arrêt du cœur. Il se produit plutôt chez cet animal des symptômes nerveux caractérisés surtout par de la faiblesse et de l'incoordination des mouvements qui durent plusieu jours, si la dose n'a pas été suffisante pour entraîner la mo

Je n'insisterai pas ici sur ces faits curieux et intéressants l'idiosyncrasie du kilogramme d'un animal comparé à un aut

Ces particularités si nettes chez les mammifères se montrent aussi chez les animaux à sang froid et seront étudiées plus longuement par un de mes élèves qui a entrepris à cet égard un travail spécial.

§ 1. Expériences sur les grenouilles.

Mes principales expériences ont été faites sur des grenouilles rousses dans la saison froide. A ce moment je n'avais pas à ma disposition des grenouilles vertes et c'est sur la *temporaria* que j'ai déterminé la valeur toxique relative des diverses préparations du groupe digitale que j'ai examinées.

Plus récemment j'ai repris comme vérification de mes premières expériences de nouveaux essais sur des grenouilles vertes (*esculenta*) que seules, au contraire, je pus me procurer [1].

Dans cette dernière série j'ai toujours eu soin de peser mes grenouilles, précaution que j'ai négligé de faire dans mes premières expériences. Le poids influence bien jusqu'à un certain point le résultat; cependant la variation de dose entre une grenouille de taille moyenne et une grenouille volumineuse n'est pas aussi considérable qu'on ne le pourrait croire et n'est pas absolument en relation avec le poids. Les grenouilles rousses que j'ai employées étaient habituellement de taille moyenne, de 25 à 30 grammes environ; elles offraient une taille généralement moindre que celle des grenouilles vertes sur lesquelles j'ai expérimenté plus récemment.

1. *Digitaline Homolle et Quevenne* (Exp. 1 à 5).

Dans de nombreuses expériences faites chez la grenouille rousse généralement de taille moyenne avec des granules de Homolle et Quevenne, j'ai pu constater que la dose toxique est de un milligramme et demi, soit un et demi granule. J'avais l'habitude de dissoudre plusieurs granules dans une certaine quantité d'eau et d'en injecter une partie dans le sac lymphatique; cette manière de faire était destinée à équilibrer la chance de granules qui eussent pu être inégalement dosés. Or

[1] En hiver et dans l'arrière-automne on ne trouve à acheter que des grenouilles rousses (*temporaria*), tandis que pendant la belle saison c'est l'inverse, et la grenouille verte (*esculenta*) peut seule nous être fournie par les pêcheurs.

dans toutes mes expériences j'ai pu constater l'égalité d'action de ce produit.

La dose de 0,0015 produit au bout d'une demi-heure environ la modification typique des battements du cœur : le ventricule offre des mouvements péristaltiques bien nets et au bout d'un certain temps il s'arrête en systole, les oreillettes restent dilatées et gorgées de sang ; l'arrêt du cœur est plus ou moins lent à se produire, mais à cette dose le cœur de la grenouille rousse de taille moyenne est arrêté et l'animal meurt au bout de quelques heures ; le lendemain la grenouille est habituellement morte.

Le résultat est plus rapide, plus infaillible dès que l'on dépasse 0,0015 et que l'on arrive à 0,002.

Une dose inférieure soit un granule de 0,001 amène une perturbation des mouvements du cœur. La grenouille reste souvent faible et le lendemain encore elle réagit mal aux excitations, mais bien lavée et laissée à l'air elle se guérit et après une période de un ou deux jours de faiblesse elle se rétablit. Ces expériences souvent répétées m'ont permis de fixer la sensibilité des grenouilles rousses que j'expérimentais à 1 ½ granule de digitaline Homolle et Quevenne. La dose de cette substance me servant de type, j'ai pu comparer avec elle les divers autres produits que j'avais à expérimenter.

Des expériences plus récentes faites sur la grenouille verte m'ont montré que cette espèce est approximativement deux fois et demi à trois fois moins sensible que la temporaria à l'action de la digitaline. Pour arrêter le cœur d'une grenouille verte de taille moyenne au lieu de 0,0015 il faut environ 0,0045 soit quatre et demi à cinq granules Homolle et Quevenne.

On peut observer souvent aussi chez la grenouille verte avec des doses qui s'approchent de la dose toxique une paralysie plus accentuée des muscles et des nerfs qui précède la paralysie du cœur. La grenouille, après avoir présenté une modification des battements du cœur qui reste péristaltique sans s'arrêter définitivement, tombe dans une résolution générale, les muscles perdant leur contractilité et les nerfs n'étant plus excitables. Cet état peut se montrer plusieurs heures après l'injection du poison et être encore visible le lendemain et même le surlendemain, le cœur étant encore animé de battements péristaltiques quand les autres muscles restent inexcitables. Habituellement le cœur s'arrête le lendemain ou le surlendemain et la rigidité

cadavérique apparaît; quelquefois après un grand affaiblissement des muscles qui n'a pas été jusqu'à leur perte complète d'excitabilité, l'animal est susceptible de se rétablir et les mouvements reprennent peu à peu leur état normal pendant que le cœur se rétablit et se régularise: mais habituellement lorsque les phénomènes de paralysie généralisée sont accentués l'animal succombe.

Ce phénomène m'a paru beaucoup plus fréquent chez la grenouille verte que chez la temporaria, dont le cœur est plus rapidement et plus énergiquement atteint que les muscles. Cette particularité se montre d'ailleurs avec toutes les autres préparations que j'ai étudiées, comme on peut le voir dans les tableaux concernant ces substances.

2. *Digitalines Schær* (Exp. 6 à 27).

Deux échantillons de digitaline préparés selon la méthode Homolle et Quevenne par M. le prof. Schær m'ont été envoyés par lui. L'un, me dit-il, étant préparé au moyen du plomb, l'autre au moyen du zinc, ces produits paraissaient physiquement parlant assez analogues l'un à l'autre et solubles dans l'eau.

Ces produits ne m'ont pas paru sensiblement différents l'un de l'autre relativement à leur énergie toxique. Cette énergie toxique s'est montrée très comparable à celle des granules de digitaline d'Homolle et Quevenne, peut-être un peu plus énergique. La dose de 0,001 amenait de la faiblesse et du malaise, souvent quelques mouvements péristaltiques du cœur apparaissant environ une demi-heure après l'injection dans le sac lymphatique et l'animal se rétablissait et était guéri le lendemain ou le surlendemain.

La dose de 0,0015 amène habituellement la mort. La dose de 0,002 a toujours produit l'arrêt du cœur de la grenouille rousse, habituellement dans la demi-heure qui suit l'injection et l'animal ne se rétablit jamais.

Chez la grenouille verte la dose toxique est comme pour la digitaline Homolle et Quevenne, environ deux fois et demi plus forte, savoir de 0,004 à 0,0045. La dose de 0,005 est toujours mortelle. Les phénomènes de paralysie générale des muscles avec survie du cœur pendant un ou deux jours ont été souvent observés.

3. *Digitaline Nativelle* (Exp. 28 à 34).

La digitaline cristallisée de Nativelle est moins commode pour l'expérimentation à cause de son insolubilité dans l'eau. J'ai pu cependant avec des solutions alcooliques étendues d'eau arriver à fixer assez exactement la dose toxique chez des grenouilles rousses appartenant à la même provision que celles qui m'ont servi pour mes autres expériences. Ces résultats étant ainsi comparables :

La solution que j'ai employée était composée de

Alcool	1	d'où 1 cc. = 0,002
Eau	4	
Digitaline Nativelle	0,01	

Les grenouilles auxquelles j'ai fait une injection contenant plus de 0,001 ont succombé offrant du péristaltisme du cœur et son arrêt plus ou moins rapide selon la dose employée.

La dose de 0,0005 et au-dessous n'a pas amené la mort, mais un trouble plus ou moins accentué du cœur.

La dose toxique minimale a été de 0,0008. Des expériences plus récentes faites sur la grenouille verte m'ont montré que la dose toxique est de 0,002, savoir environ 2 $^1/_2$ fois plus forte que celle de la grenouille temporaria.

Cette dose de 0,002 est aussi celle à laquelle est arrivé M. Blanquart [1] dans un intéressant travail dans lequel il compare la digitaline amorphe à la digitaline cristallisée ; mais dans ses tableaux l'auteur néglige souvent de spécifier s'il s'agit d'une grenouille rousse ou d'une grenouille verte. La dose minimale qu'il emploie chez les deux espèces est de 0,002, qui est manifestement trop forte comme dose toxique pour la grenouille rousse.

4. *Digitaline allemande.*

Une digitaline amorphe, produit allemand que j'essayai comparativement, m'a donné les résultats suivants :

L'arrêt complet du cœur et la mort consécutive de l'animal a été produit par la dose de 0,0025 à 0,003. Les doses inférieures n'amenant qu'une modification momentanée des battements, et les doses supérieures à 0,003 produisant cet arrêt

[1] Blanquart. *Étude critique sur la digitaline au point de vu chimique et physiologique.* A. Delahaye, libraire-éditeur, Paris, 1872.

plus ou moins rapidement selon la dose. Je ne donne qu'en passant ces résultats que je ne relève pas dans mes tableaux.

5. *Extrait fluide de convallaria maialis* (Exp. 38 à 60)[1].

L'extrait fluide de convallaria que m'a remis M. Keller et dont la formule est celle de la pharmacopée helvétique Ed. III, s'est montré d'une très grande énergie et constituera par conséquent une bonne préparation qui ne devra cependant pas être inconsidérément employée. De nombreuses expériences m'ont montré que la dose minimale toxique pour la grenouille rousse est de 0,003. Les doses inférieures ne tuent pas l'animal. La dose de 0,005 a amené l'arrêt complet du cœur en dix minutes. L'énergie de cet extrait fluide confirme ce que dans des expériences précédentes j'avais obtenu avec une macération et décoction de plantes de muguet préparées par moi-même, il y a quelques années. Cet extrait de convallaria de M. Keller que j'ai encore en ma possession a été expérimenté de nouveau par moi (août 1893) quand mes premières expériences datent de décembre 1891 et janvier 1892. Son action offre encore la même énergie qu'en 1891, peut-être même plus énergique. Des grenouilles vertes de forte taille (je n'en avais point de rousses) ont succombé avec 0,009 et chez une autre la dose de 0,005 a produit une paralysie progressive des muscles du corps, avec mouvements péristaltiques tardifs du cœur ; plusieurs ont succombé après l'injection de 0,004 et même de 0,003, mais au-dessous de 0,0025 elles ont habituellement résisté. Cette dose

[1] Voici la formule de ce médicament :

Muguet (V), cent parties 100

Humectez uniformément la poudre avec un mélange de

Glycérine, dix parties..... 10

Eau, quinze parties..... 15

Alcool, vingt-cinq parties..... 25

Tassez la dans un percolateur, épuisez la par la quantité necessaire d'un mélange de parties égales d'alcool et d'eau. Recueillez et mettez à part les 80 premières parties du percolat ; concentrez les autres liqueurs en consistance d'extrait mou que vous faites dissoudre dans 40 p. d'eau. Filtrez la solution refroidie, concentrez la jusqu'à réduction à 20 p. que vous faites dissoudre dans la portion mise à part, de manière à obtenir en tout cent parties 100

Liquide limpide, brun, d'une odeur aromatique et d'une saveur très amère.

cm.³ de l'extrait fluide et 39 cm.³ d'eau donnent une solution presque limpide, d'une réaction faiblement acide; l'acide tannique y produit un précipité abondant, floconneux. Desséché jusqu'à poids constant, l'extrait doit donner au moins 25 pour cent de résidu.

Dosis max. simpl. : 0,1 gr. Dosis max. pro die : 0,2 gr.

s'est montrée par conséquent très semblable à celle que j'avais dans mes expériences de 1891 fixée pour la grenouille rousse. Il me semble probable que l'extrait s'est concentré et est devenu plus énergique en vieillissant, puisqu'avec les autres préparations la susceptibilité toxique de la grenouille verte est restée deux fois et demi moindre, comme je l'ai dit, que celle de la grenouille rousse.

Cet extrait pendant la saison froide prit une consistance un peu gélatiniforme et est redevenu fluide en conservant son odeur aromatique dans la saison chaude; il est possible qu'il se soit concentré.

6. *Extrait fluide de digitale n° 26* (Exp. 61 à 82)[1].

Je me suis servi habituellement de solutions d'extrait faites au $^1/_{20}$ ou à $^1/_{10}$. Les injections ont été faites comme dans les autres expériences dans le sac lymphatique. Cet extrait m'a donné des résultats tout à fait constants. Des expériences récentes, août 1893, faites sur la grenouille verte, ont confirmé absolument mes premiers résultats de 1891 et montré que l'extrait avait conservé sa valeur initiale. La dose toxique chez la grenouille rousse a pu être fixée à 0,02. Les doses inférieures, 0,01 par exemple, impressionnent le cœur pendant quelque temps, mais n'ont jamais tué l'animal. Toute dose dépassant 0,02 a

[1] Voici la formule de ce médicament :

Feuille de digitale (V), cent parties.....	100
Humectez uniformément la poudre avec un mélange de	
Glycérine, dix parties.....	10
Eau, quinze parties.....	15
Alcool, vingt-cinq parties.....	25

Tassez-la dans un percolateur, épuisez-la par la quantité nécessaire d'un mélange de parties égales d'eau et d'alcool. Recueillez et mettez à part les 75 premières parties du percolat, concentrez les autres liqueurs jusqu'à réduction à 25 p.; faites-les dissoudre dans la portion mise à part, de manière à obtenir en tout cent parties 100

Liquide limpide, rouge brun, d'une saveur très amère.

10 gouttes de l'extrait et 10 cm.³ d'eau donnent une solution opalescente, dans laquelle se forment des flocons lorsqu'on y ajoute 5 gouttes d'acide chlorhydrique dilué. Le liquide filtré, limpide, se trouble immédiatement jusqu'à devenir opaque, quand on l'additionne d'acide tannique. Etendez 0,5 cm.³ de l'extrait fluide avec 10 cm.³ d'eau, ajoutez 5 gouttes d'extrait de saturne; filtrez après quelques instants. Agitez vivement 5 cm³ du liquide filtré avec 15 cm.³ d'éther et 5 gouttes d'ammoniaque; décantez la soluti éthérée, faites évaporer l'éther. Traitez le résidu par 20 gouttes d'acide s furique, ajoutez une goutte d'eau de brome; il se produit alors une colo tion violette.

Dosis max. simpl. : 0,1 gr. Dosis max. pro die : 0,5 gr.

toujours produit un arrêt du cœur plus rapide et la mort infaillible de la grenouille. J'avais déjà en 1891 fait plusieurs expériences avec des grenouilles vertes et j'ai pu les répéter en dernier lieu. La dose toxique est de 0,05 pour des grenouilles de taille moyenne; les doses inférieures impressionnent plus ou moins vivement le cœur mais n'amènent pas habituellement la mort, tandis que toute injection dépassant 0,05 tue l'animal. On voit que, comme pour les autres préparations, la grenouille verte exige des doses une fois et demi plus fortes que la grenouille rousse.

7. *Extrait fluide n° 6 (non adopté dans le codex.)* (Exp. 83 à 89).

Cette préparation qui m'avait été remise par M. Keller dans le but de la comparer à l'autre extrait n'a pas été introduite dans le codex. Elle en diffère au point de vue pharmaceutique par son mode de préparation : au lieu d'être préparée au moyen de l'alcool à 55 °/₀, elle l'a été avec de l'esprit-de-vin à 40 °/₀. L'intérêt de cette préparation manque par conséquent dans ce mémoire dans lequel nous avons en vue les préparations adoptées dans le codex. Les expériences que j'ai faites avec cet extrait me l'ont montré moins actif que le précédent. Chez les grenouilles rousses il a offert une valeur toxique moitié moindre que l'extrait n° 26. La grenouille meurt habituellement avec la dose de 0,04 à 0,045, elle résiste au contraire à des doses moindres et l'arrêt du cœur est plus rapide quand on emploie les doses supérieures à 0,05. Je n'ai pas fait récemment d'expériences sur la grenouille verte, puisque cette préparation non codifiée perdait par conséquent son intérêt pour le but que je me proposais.

8. *Infusion et macération de feuilles de digitale* (Exp. 35 à 37).

La macération ou l'infusion des feuilles de digitale est une préparation qui est à juste titre une des plus employées en clinique; elle peut être considérée, en effet, comme l'une des plus fidèles et des mieux tolérées. Bien des conditions peuvent cependant faire varier son énergie. Sans parler de la durée de la macération, de la température à laquelle se fait l'infusion, l'énergie peut varier selon la qualité des feuilles de digitale, selon leur ancienneté, selon le plus ou moins d'humidité de l'année, selon la nature du sol où elles ont cru, etc.

C'est cette variabilité même qui rendrait un produit alcaloïde ou un glycoside stable et bien défini infiniment utile pour la pratique. Malheureusement, comme je l'ai dit, les diverses digitalines du commerce sont souvent variables et leur préparation très difficile. Mes collègues de la Société médicale qui ont le fâcheux privilège de se souvenir de nos séances d'il y a 10 à 15 ans, n'ont pas oublié l'intéressante communication de notre regretté confrère le Dr Piachaud, qui relata l'observation d'un malade qui, dans un but de suicide, avait avalé tout un flacon de granules de digitaline, acheté chez un droguiste, sans éprouver aucun symptôme morbide quelconque.

Les digitalines de Homolle et Quevenne et celle de Nativelle, que j'ai prises comme type dans mes expériences, se sont montrées d'une activité assez constante, mais j'ai souvent eu l'occasion d'essayer d'autres digitalines dont l'énergie était fort douteuse.

C'est aussi l'opinion qu'émet le professeur Schmiedeberg[1] dans son étude sur les poisons du groupe de la digitaline, que j'ai analysé il y a quelques années dans cette *Revue,* dans laquelle il conclut qu'en clinique, mieux vaut avoir recours à l'infusion ou à la macération de feuilles de digitale de bonne qualité. Mais c'est cette qualité même qu'il est difficile de spécifier, l'épreuve physiologique n'étant pas à la portée de tous.

J'ai fait quelques essais avec l'infusion et la macération de feuilles de digitale de l'une de nos pharmacies de Genève, et je suis arrivé approximativement au même résultat qu'Homolle et Quevenne, qui considèrent un de leurs granules comme équivalant à 0,10 de feuilles de digitale. J'ai fait macérer à cet effet 0,20 de feuille digitale dans 4 cc. d'eau ; le filtre m'a donné 2 cc. de liquide, qui a donné un effet analogue à 0,0015 digitaline Homolle et Quevenne et la mort de la grenouille rousse de taille moyenne.

Si l'on ne peut obtenir des digitalines toujours identiques, on pourra, en préparant les extraits fluides avec des feuilles de digitale de bonne qualité, obtenir des produits capables de se conserver, comme mes expériences l'ont démontré, et pouvant ainsi avoir une grande valeur thérapeutique.

[1] Schmiedeberg. Beiträge zur Kentniss des pharmakologischer Gruppe des Digitalins. *Arch. für exp. Path. und Pharm.*, t. XVI, p. 149, 82. — Voy. aussi J.-L. Prevost. Le groupe pharmacologique de la digitaline. Revue critique. *Revue méd. de la Suisse romande*, 1883, p. 415.

9. *Extrait sec ou duplex* (Exp. 90-101)[1].

La pharmacopée helvétique, éd. III, a encore, comme préparation de digitale, un extrait sec auquel on a donné le nom de duplex, parce que 200 parties de plantes donnent 100 parties d'extrait. Il m'a paru intéressant de comparer cette préparation avec les précédentes. On peut avec raison se demander si l'énergie de cette préparation sera double de celle de l'extrait fluide, ou si la forme de ce dernier ne le rendra pas plus énergique que l'on peut le supposer au premier abord. Je n'avais pas reçu pour mes premiers essais cette drogue. Sur ma demande, M. Keller a bien voulu m'envoyer un échantillon, que j'ai essayé sur des grenouilles vertes. L'extrait n'est pas en totalité soluble dans l'eau, mais il peut cependant être suffisamment délayé dans l'eau pour pouvoir être injecté dans le sac lymphatique de la grenouille. Je me suis servi de dilutions au $^1/_{10}$ ou $^1/_{20}$, et j'ai trouvé comme dose toxique minimale de 0,025 à 0,03 ; au-dessous de cette dose, les grenouilles ont généralement résisté à l'intoxication, et sont au contraire mortes lorsque la dose était supérieure. Nos expériences faites avec l'extrait fluide n° 26 nous avaient donné comme dose toxique environ 0,05 chez la grenouille verte. La dose toxique de l'extrait duplex a bien été expérimentalement moitié moindre.

Ce résultat me paraît fort intéressant en montrant que, pour

[1] Voici la formule de ce médicament :

Feuille de digitale (V), deux cents parties . 200

Humectez uniformément la poudre avec un mélange de

Alcool / Eau } de chaque cinquante parties..... 50

Tassez-la dans un percolateur, épuisez-la complètement par la quantité nécessaire d'un mélange de parties égales d'eau et d'alcool. Recueillez et mettez à part les 150 premières parties du percolat; concentrez les autres liqueurs jusqu'à réduction à 50 p.; faites-les dissoudre dans la portion mise à part, de manière à obtenir en tout deux cents parties.. 200

Traitez cet extrait fluide par

Alcool, deux cents parties..... 200

que vous ajoutez par petites portions, en agitant. Décantez après 48 heures de repos, faites dissoudre le résidu à l'aide d'une douce chaleur, dans

Eau, quarante parties..... 40

Précipitez de nouveau en ajoutant

Alcool, cent vingt parties 120

Filtrez après 24 heures de repos, réunissez les liqueurs limpides, déterminez le poids de substance sèche contenue dans l'extrait fluide, ajoutez la quantité nécessaire de poudre de riz, amenez à siccité, de manière à obtenir

Extrait sec, cent parties..... 100

Dosis max. simpl. : 0,05 gr. Dosis max. pro die : 0,25 gr.

la digitale du moins, la forme n'a pas modifié la toxicité du médicament et que l'extrait duplex offre bien réellement une énergie double de celle de l'extrait fluide, comme le fait supposer sa constitution chimique, ou plutôt la quantité de plante employée pour le préparer.

Dans quelques expériences, j'ai filtré la solution de l'extrait dans l'eau avant de l'injecter, et j'ai pu constater qu'il avait perdu de son activité; les doses toxiques ont dû être presque doublées pour produire le même effet. Une partie importante du principe toxique reste donc sur le filtre avec les substances insolubles de l'extrait. Le principe toxique contenu dans l'extrait sec n'est, par conséquent qu'imparfaitement soluble dans l'eau.

10. *Teinture de digitale* (Exp. 102-104).

M. Keller a bien voulu m'envoyer récemment, sur ma demande, la teinture de digitale de la pharmacopée nouvelle. Cette teinture[1] est faite à 1 : 10. L'expérimentation est plus compliquée et offre plus de chance d'erreur, car la dose nécessaire pour l'empoisonnement doit être trop forte pour que la teinture puisse être diluée. J'ai dû, par conséquent, l'injecter pure, ce qui n'est pas sans inconvénient à cause de la présence de l'alcool. J'ai, pour déterminer cette influence, injecté, comme témoin, une grenouille de taille approximativement semblable avec une quantité semblable d'alcool pur (Exp. 103). L'alcool a produit l'anesthésie, mais la contractilité des muscles et l'excitabilité des nerfs sont restées intactes. Les mouvements du cœur n'ont pas été influencés, et l'animal a guéri.

La dose toxique chez la grenouille verte a été trouvée entre 0,50 et 0, 80 de teinture.

En comparant la teinture avec l'extrait fluide, elle est dix fois moins forte et la dose toxique devait être 0,50. La présence de l'alcool, en retardant l'absorption, peut être la cause de la moindre énergie de cette préparation. Il est possible que, introduite par voie gastrique, cette différence n'existe pas.

Les préparations en solution alcoolique ne se prêtent pas bien à l'expérience d'injections hypodermiques ou intraveineuses et les résultats pharmacologiques ne peuvent jamais êt

[1] Il est bon de faire observer que la teinture de digitale de l'ancien pharmacopée helvétique était faite à 1 : 5 au lieu de l'être à 1 : 10.

aussi nets que pour les préparations en solutions aqueuses. On peut voir cependant que l'énergie de la teinture qui m'a été remise se rapproche de celle que je lui supposais par comparaison avec celle de l'extrait fluide, tout en restant cependant un peu inférieure à celle de cet extrait.

EXPÉRIENCES [1]

Digitaline Homolle et Quevenne.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
1.	*Gren. rousse.*	7 déc. 91 8 déc.	0.50 eau 1/500	0.001	Faiblesse. Guérie.
2.	*Gren. rousse* petite.	13 nov. 91 13 nov.	0.50 eau 1/500	0.001	Cœur lent, péristaltitique. Nerfs non excitables, muscles peu excitables. Contraction au point d'application des électrodes.
3.	*Gren. rousse.*	12 nov. 91 3 h. 3 h. 30	0.75 eau Soit à 1/375	0.002	Arrêt du cœur S. V. D. O.
4.	*Gren. rousse.*	9 nov. 91 10 nov.	0.50 eau 1/250	0.002	Morte. S. V. D. O.
5.	*Gren. rousse* curarisée.	9 nov. 91 3 h. 53 4 h. 17 10 nov.	0.50 eau 1/250	0.002	Début du péristaltisme. Morte.

Digitaline Schœr au *Zn*.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
6.	*Gren. rousse.*	21 juin 92 22 juin	0.40 eau ou 1/200	0.002	Rigide. Cœur S.V.D.O.

Abréviations : S. = systole ; V. = ventricule ; D. = diastole ; O = oreillettes.

7.	*Gren. rousse.*	23 juin 92	0.50 eau 1/200	0.0025	Arrêt du cœur en 18 minutes.
8.	*Gren. rousse.*	23 juin 92	0.20 eau ou 1/200	0.001	Cœur non influencé.
9.	*Gren. rousse.*	23 juin 92 24 juin	0.20 eau 1/200	0.001	Léger péristaltisme. Guérie.
10.	*Gren. rousse.*	21 juin 92 22 juin	0.30 eau 1/200	0.0015	Morte. S. V. D. O.
11.	*Gren. rousse.*	20 juin 92 21 juin	0.50 eau 1/200	0.0025	Morte.
12.	*Gren. rousse.*	20 juin 92	0.40 eau 1/200	0.002	Morte. Péristaltisme très durable.
13.	*Gren. rousse.*	20 juin 92	0.30 eau 1/200	9.0015	Morte.
14.	*Gren. rousse.*	20 juin 92	0.20 eau 1/200	0.001	Guérie.
15.	*Gren. verte.* 33 gr.	15 août 93	0.50 eau 1/100	0.005	Morte.
16.	*Gren. verte.* 42 gr.	15 août 93	0.40 eau 1/100	0.004	Lendemain encore péristaltisme du cœur. Muscles non excitables. Morte le surlendemain.
17.	*Gren. verte.* 35 gr.	15 août 93	0.30 eau 1/100	0.003	Lendemain péristaltisme. Animal inerte, non excitable.

Digitaline Schœr au *Pb.*

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
18.	*Gren. rousse.*	21 juin 92 22 juin	0.40 eau 1/200	0.002	Morte, rigide. Cœ S. V. D. O.

19. *Gren. rousse.*	23 juin 92 24 juin	0.50 eau 1/200	0.0025	Morte.
20. *Gren. rousse.*	23 juin 92	0.20 eau 1/200	0.001	Péristaltisme accusé. Guérie.
21. *Gren. rousse.*	21 juin 92 22 juin	0.30 eau 1/200	0.0015	Morte. Cœur S.V.D.O.
22. *Gren. rousse.*	20 juin 92	0.50 eau 1/200	0.0025	Morte.
23. *Gren. rousse.*	20 juin 92	0.40 eau 1/200	0.002	Morte. Péristaltisme durable.
24. *Gren. rousse.*	20 juin 92	0.30 eau 1/200	0.0015	Morte.
25. *Gren. rousse.*	20 juin 92	0.20 eau 1/200	0.001	Guérie.
26. *Gren. verte.* 37 gr.	14 août 93	1 gr. eau 1/250	0.004	Morte.
27. *Gren. verte.*	14 août 93	1.25 eau 1/250	0.005	Morte.
27 bis. *Gren. verte.*	14 août 93	0.60 eau 1/250	0.0025	Reste faible, le cœur lent, mais guérit.

Digitaline Nativelle.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
28.	*Gren. rousse.*	7 déc. 91 8 déc.	0.50 eau 4 et alcool 1 1/500	0.001	Morte. S. V. D. O.
29.	*Gren. rousse.*	18 nov. 91 19 nov.	0.50 eau 4 et alcool 1 1/500	0.001	Morte. S. V. D. O.
30.	*Gren. rousse* os mâle.	19 nov. 91 30 min.	0.25 eau 4 et alcool 1 1/500	0.0005 1/2 mgr.	Péristaltisme.

		20 nov.			Guérie.
		23 nov.	0.50 eau 4 et alcool 1	0,001	Morte.
31.	*Gren. rousse* moyenne.	19 nov. 91	0.40 eau	0.0008	
		30 min.	1/500		Péristaltisme.
		19 nov.			Morte.
32.	*Gren. rousse* moyenne.	7 déc. 91	0.40 eau 4 et alcool 1	0.0008	
		8 déc.	1/500		Morte. S. V. D. O.
33.	*Gren. verte.* 45 gr.	16 août 93	1.— eau 4 et alcool 1	0.002	
		17 août	1/500		Morte.
34.	*Gren. verte.* 52 gr.	16 août 93	1.50 eau 4 et alcool 1	0,003	
		17 août	1/500		Inerte.

Feuilles de digitale.

Infusion à 60° et macération 5 heures.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
35.	*Gren. rousse* moyenne.	16 nov. 91	0.20 dans eau 4 cc.	0.10 en 2 cc.	
		26 min.			Péristaltisme.
		45 min.			Arrêt du cœur S. V. D. O. Morte.
		Macération à froid, 30 heures.			
36.	*Gren. rousse.*	17 nov. 91	0.20 dans eau 4 cc.	0.10 en 2 cc.	
		18 min.			Péristaltisme.
		45 min.			Cœur arrêté S. V. D. O. Morte.
37.	*Gren. rousse.*	17 nov. 91	0.30 cc. soit 0.02		Péristaltisme. Guérie.

Extrait de Convallaria.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
38.	*Gren. rousse* moyenne.	5 déc. 91	1/10	0.05	
		6 déc.			Morte. Rigidité. C. S. V. D. O.

39. *Gren. rousse* id.	5 déc. 91 6 déc.	»	0.04	Morte. Rigidité. Cœur S. V. D. O.
40. *Gren. rousse* id.	5 déc. 91 6 déc.	»	0.02	Morte. Rigidité. Cœur S. V. D. O.
41. *Gren. rousse.*	7 déc. 91 8 déc.	1/80	0.02	Morte. Rigidité. Cœur S. V. D. O.
42. *Gren. rousse.*	7 déc. 91 8 déc.	»	0.01	Morte. Rigidité. Cœur S. V. D. O.
43. *Gren. rousse.*	7 déc. 91 3 h. 12 3 h. 35 4 h. 20	»	0.03	Faible, mais respire encore. Cœur arrêté S. V. D. O. Affaiblissement, nerfs et muscles excitables.
44. *Gren. rousse.*	9 déc. 91 3 h. 30 10 déc.	1/40	0.005	Morte, rigide. Cœur S. V. D. O.
45. *Gren. rousse* forte taille.	9 déc. 91 3 h. 30 3 h. 45 10 déc.	»	0.015	Cour arrêté S.V.D.O. Morte, rigide.
46. *Gren. rousse* petite taille.	9 déc. 91 10 déc.	1/80	0.0025	Morte. S. V. D. O.
47. *Gren. rousse* gros mâle.	10 déc. 91 11 déc.	1/200	0.0025	Bien portante. Reste faible deux jours.
48. *Gren. rousse* le plus petit.	10 déc. 91	»	0.002	Rien. Bien le lendemain.

49. *Gren. rousse* femelle, volumineuse comme le mâle.	10 déc.	»	0.001	Pas d'effet appréciable.
50. *Gren. verte.* 42 gr.	16 août 93 17 août	1/50	0.005	Inerte. Muscles inexcitables. Péristaltisme du cœur.
51. *Gren. verte.* 54 gr.	16 août 93 10 h. 4 h.	»	0.012	Très faible, à peine excitable; nerfs réagissent à peine; cœur bat encore; péristaltisme.
52. *Gren. verte.* 24 gr.	24 août 93 4 h. 20 4 h. 50 25 août	1/20	0.005	Animal faible. Cœur arrêté. Rigidité. Cœur S. V. D. O.
53. *Gren. verte.* 28 gr.	24 août 93 25 août	»	0.004	Morte, rigide, S. V. D. O.
54. *Gren. verte.* 34 gr.	24 août 93 25 août	»	0.01	Morte, rigide, S. V. D. O.
55. *Gren. verte.* 29 gr.	24 août 93 4 h. 32 4 h. 50 25 août	»	0.025	Cœur arrêté. Animal faible. Morte, rigide, S. V. D. O.
56. *Gren. verte.* 40 gr.	24 août 93 25 août	1/40	0.0025	Bien portante.
57. *Gren. verte.* 36 gr.	25 août 93 26 août	1/100	0.004	Efforts de vomi ment. Guérie.

58. *Gren. verte.* 24 gr.	25 août 93 26 août	»	0.003	Morte. Cœur S.V.D.O.
59. *Gren. verte.* 39 gr.	25 août 93	»	0.0025	Guérie.
60. *Gren. verte.*	25 août 93	1/200	0.004	Guérie.

Extrait fluide de digitale n° 26 (adopté dans le codex).

N° de l'exp. Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
61. *Gren. verte.* 45 gr.	23 août 93 24 août 25 août	1/20 »	0.05 0.05	Un peu de faiblesse. Bien portante. Bien portante.
62. *Gren. verte.* 35 gr.	23 août 93	»	0.03	Pas d'effet.
63. *Gren. verte.* 40 gr.	24 août 93 25 août	1/10	0.03	Bien portante.
64. *Gren. verte.* 40 gr.	24 août 93 4 h. 4 h. 30 25 août 26 août	»	0.07	Péristaltisme du cœur. Inerte, muscles excitables par de très forts courants. Contraction prolongée comme avec vératrine. Cœur bat. Péristaltisme. Morte, rigide. Cœur S. V. D. O.
65. *Gren. rousse* moyenne taille.	1 déc. 91 3 h. 35 4 h. 15 2 déc.	1/10	0.05	Péristaltisme. Morte, rigide. Cœur S. V. D. O.
66. *Gren. rousse* petite.	1 déc. 91 3 h. 35 4 h. 15 2 déc.	»	0.03	Péristaltisme. Morte. Rigidité. Cœur S. V. D. O.

67. *Gren. rousse* moyenne taille.	1 déc. 91 2 déc.	»	0.04	Morte, rigide. Cœur S. V. D. O.
68. *Gren. rousse.*	2 déc. 91 3 déc.	1/10	0.04	Morte, rigide. Muscles non contractés. Cœur S. V. D. O.
69. *Gren. rousse.*	2 déc. 91 3 déc.	»	0.03	Morte, rigide. Cœur diastolé.
70. *Gren. rousse.*	2 déc. 91 3 déc.	»	0.02	Morte. Muscles encore excitables, nerfs non excitables. Cœur S. V. D. O.
71. *Gren. rousse.*	4 déc. 91 5 déc.	1/20	0.01	Bien portante.
72. *Gren. rousse.*	4 déc. 91 5 déc.	»	0.02	Morte. Muscles non excitables. Rigidité. Cœur S. V. D. O.
73. *Gren. rousse.*	4 déc. 91 5 déc.	»	0.03	Morte. Rigidité, S. V. D. O.
74. *Gren. verte* moyenne.	31 août 92 1 sept.	1/1	0.02	Léger péristaltisme du cœur. Guérie.
75. *Gren. verte* petite.	31 août 92 1 sept. 2 sept. 3 sept.	»	0.035 0.025	 Rétablie. Rétablie.
76. *Gren. verte.*	2 sept. 92 3 sept.	»	0.03	Normale.
77. *Gren. verte.*	2 sept. 92 3 sept.	»	0.05	Morte.

78. *Gren. verte.*	1 juill. 92 2 juill.	1/20	0 03	Péristaltisme. Guérie.
79. *Gren. verte* moyenne.	1 juill. 92 2 juill.	»	0.03	Péristaltisme. Guérie.
80. *Gren. verte.*	1 juill. 92 2 juill.	1/10	0.05	Inerte en résolution. Muscles et nerfs non excitables. Cœur découvert, offre du péristaltisme sans être arrête.
81. *Gren. verte.* 40 gr.	8 août 93 4 h. 10 4 h. 45 9 août	1/10	0.07	Cœur en péristaltisme. Morte.
82. *Gren. verte.* 37 gr.	8 août 93 9 août	»	0.05	Animal en résolution. Membres et nerfs inexcitables. Cœur découvert, offre du péristaltisme.

Extrait fluide n° 6 (non adopté dans le codex).

N° de l'exp. Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
83. *Gren. rousse.*	2 déc. 91 3 déc.	1/10	0.02	Guérie.
84. *Gren. rousse.*	2 déc. 91 3 déc.	»	0.03	Guérie.
85. *Gren. rousse.*	2 déc. 91 3 déc.	»	0.045	Inerte. Muscles légèrement excitables. Cœur diastolé, se contracte à la suite d'une excitation et reste systolé.

86. *Gren. rousse.*	28 nov. 91			
	3 h. 33	1/20	0.03	
	4 h.			Péristaltisme.
	30 nov.			
	11 h	»	0.05	Guérie.
	11 h. 20			Arrêt du cœur S. V. D. O.
	3 h. 30			Inerte. Contraction électrique existe.
87. *Gren. rousse.*	28 nov. 91			
	3 h. 35	»	0.035	
	4 h.			Début du péristaltisme, qui devient très accusé.
	30 nov.			
	11 h. 9	»	0.05	Guérie.
	11 h. 30			Péristaltisme intense.
	3 h. 40			Faible, reste sur le dos; excitation électrique normale. Cœur, battements péristaltiques rares.
	1 déc.			Morte.
88. *Gren. rousse.*	25 nov. 91			
	3 h. 12	1/20	0.075	
	3 h. 22			Péristaltisme.
	3 h. 25			Arrêt du ventricule.
	3 h. 40			Cœur arrêté. Muscles des membres contractiles. L'animal est bien excitable.
	26 nov.			Morte, rigide.
89. *Gren. rousse.*	30 nov. 91			
	11 h. 15	1/10	0.07	
	11 h. 37			Cœur systolé. La grenouille réagit bien, n'est point paralysée.
	11 h. 40			Encore quelques [illegible]tements des o[illegible]lettes.
	12 h.			Arrêt complet.

		3 h. 20			Animal inerte. Muscles contraction un peu prolongée, nerfs encore excitables. Cœur S. V. D. O.

Extrait duplex de digitale.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
90.	*Gren. verte.*	25 août 93	1/20 eau	0.05	
	28 gr.	26 août			Morte.
91.	*Gren. verte.*	25 août 93	»	0.025	Guérie.
92.	*Gren. verte.*	29 août 93			
	54 gr.	11 h. 20	1/10	0.05	
		4 h. 15			Faible, ne respire pas. Muscles et nerfs excitables. Cœur très lent, péristaltisme accusé.
		30 août			Morte. Cœur S.V.D.O.
93.	*Gren. verte.*	29 août 93			
	42 gr.	11 h. 20	»	0.03	
		4 h. 15			Faible. Excitabilité conservée aux muscles et nerfs. Cœur, péristaltisme prononcé.
		30 août			Nerfs non excitables. Muscles à peine, quelques-uns se contractent sous forme de crampe quand on les excite avec de forts courants. Cœur très lent, péristaltisme. Morte.
94.	*Gren. verte.*	29 août 93			
	37 gr.	11 h. 20	»	0.025	
		4 h. 15			Très faible. Nerfs non excitables. Muscles, contraction prolongée de quelques-uns,

	30 août			la plupart non contractiles. Cœur, péristaltisme prononcé. Muscles et nerfs non excitables. Cœur très lent, péristaltique. Morte.
95. *Gren. verte.* 42 gr.	31 août 93 1 sept.	1/10	0.02	Guérie.
96. *Gren. verte.* 34 gr.	31 août 93 1 sept.	»	0.025	Résolution paralytique. Nerfs non excitables. Quelques muscles contractiles. Cœur presque arrêté, péristaltisme. Morte.
97. *Gren. verte.* 34 gr.	31 août 93 1 sept. matin	»	0.03	Résolution paralytique. Nerfs non excitables. Quelques muscles excitables. Cœur offre encore des contractions péristaltiques. Morte.
98. *Gren. verte.* 34 gr.	31 août 93 2 h. 40	»	0.035	
	3 h. 40			Vomissements : sortie de la muqueuse buccale et de la langue.
	1 sept. matin			Résolution paralytique. Nerfs non excitables. Quelques muscles contractiles. Cœur, mouvements péristaltiques.

Extrait duplex filtré.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
99.	*Gren. verte.* 33 gr.	31 août 93	1/10	0.025	Pas d'effet appréc ble.

	1 sept.			
	11 h.	»	0.03	
	3 h.			Faible, ne se retourne pas. Nerfs et muscles excitables. Cœur bat péristaltique. Muscles et nerfs non excitables.
100. *Gren. verte.* 39 gr.	31 août 93	»	0.035	
	1 sept.			
	11 h.			N'a pas l'air malade.
	3 h.			Faible. Cœur découvert, péristaltisme.
	2 sept.			Cœur bat encore, très lent, en péristaltisme. Muscles et nerfs non excitables.
101. *Gren. verte.* 32 gr.	31 août 93	»	0.045	
	1 sept.			
	11 h.			Pas malade.
	3 h.	»	0.1	Résolution paralytique. Nerfs et muscles excitables. Cœur diastolé, se contracte après un moment et continue en péristaltisme.
	2 sept.			Cœur arrêté. Muscles et nerfs non excitables.

Teinture de digitale à 1 : 10.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
102.	*Gren. verte.* 57 gr.	28 août 93			
		11 h. 30	pure	0.50	
		3 h.			Animal inerte sans réaction, mais excitable par l'électrisation (anesthésiée par alcool). Cœur ralenti, léger péristaltisme.
		29 août			Guérie.

Alcool.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
103.	*Gren. verte.* 45 gr.	28 août 93 11 h. 30	pur	0.50	
		3 h.			Inerte. Anesthésiée par alcool. Muscles et nerfs excitables.
		30 août			Guérie.

Teinture de digitale.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
104.	*Gren. verte.* 40 gr.	29 août 93 11 h.	pure	0.80	
		3 h.			Résolution alcoolique. Muscles et nerfs excitables. Cœur, péristaltisme prononcé.
		30 août			Morte. Cœur S.V.D.O.

§ 2. Expériences sur les mammifères.

Je ne m'étendrai pas longuement sur mes expériences faites sur les mammifères. Mon but a été de chercher à fixer aussi exactement que possible l'énergie relative des diverses préparations de digitale de la nouvelle pharmacopée helvétique; c'est la grenouille qui s'y prête le mieux.

Les mammifères offrent, comme je l'ai fait observer, une grande variabilité dans leur idiosyncrasie pour la digitale.

Le cochon d'Inde, assez sensible à ses effets, m'a fourni des résultats qui peuvent démontrer que l'échelle toxique que j'ai établie chez la grenouille peut être vérifiée chez le cochon d'Inde.

1. *Digitaline* (Exp. 1-4).

Les expériences faites avec la digitaline d'Homolle et Quevenne m'ont amené à fixer la toxicité pour le cochon d'Inde à un demi-granule, soit un demi-milligramme pour 100 grammes de cochon d'Inde. J'ai surtout expérimenté sur des animaux jeunes offrant ordinairement un poids approximatif de 25 à 300 grammes. Quelques expériences faites sur des animaux le

plus forte taille m'ont montré que la sensibilité à la digitale est plus grande dans le jeune âge; chez des animaux offrant un poids inférieur à 250 grammes, la dose de $^1/_2$ milligr. devra être plutôt diminuée; chez ceux qui offrent un poids supérieur à 500 ou 600 grammes au contraire cette dose s'est montrée un peu trop faible. La sensibilité relative au poids diminue donc en raison directe de l'âge de l'animal.

Malgré ces différences la dose de $^1/_2$ milligr. pour 100 gr. de poids m'a paru se confirmer assez exactement.

2. *Extrait de convallaria* (Exp. 5-6).

Dans les expériences que j'ai faites avec ce produit et dont j'ai gardé note, la dose employée a été trop forte. On voit dans les deux expériences dont je donne le résumé que de jeunes cochons d'Inde de 175 et de 165 grammes ont été tués rapidement par 0,02 et 0,01 d'extrait fluide de convallaria. La dose nécessaire eût pu être moitié moindre en s'en rapportant à l'échelle établie chez les grenouilles.

En employant de la digitaline Homolle et Quevenne il eut fallu environ 0,002 de digitaline; or, cette dose, dans notre échelle correspond à environ 0,005 d'extrait de convallaria. Le cochon d'Inde qui en reçut le double, 0,01, est mort en vingt minutes. On peut juger par cette expérience de l'énergie toxique de l'extrait fluide de convallaria que j'ai expérimenté.

3. *Extrait fluide de digitale 26 (adopté dans le codex)* (Exp. 7-13).

Je rapporte ci-dessous un certain nombre d'expériences sur cet extrait. L'échelle établie chez la grenouille nous montre que 0,0005 de digitaline Homolle et Quevenne (dose toxique pour 100 grammes de cochon d'Inde) correspond à 0,007 d'extrait fluide. Les cochons d'Inde qui ont reçu une dose inférieure ne sont pas morts et ceux chez qui cette dose a été dépassée ont succombé. Je dois cependant remarquer que la dose de 0,007 ne correspond pas tout à fait dans ces expériences à un demi-granule, il faut la forcer plutôt et la pousser à 0,01 par 100 gr. de cochon d'Inde.

'ai aussi pu observer dans plusieurs expériences que la conce tration plus ou moindre de la solution peut modifier le résulta ; des dilutions trop étendues l'amoindrissent, et les concentr tions plus fortes ont rendu habituellement le remède plus

énergique. Il est possible que dans quelques cas une injection trop volumineuse s'absorbe moins ou qu'il peut plus facilement en ressortir une portion après que l'injection est terminée.

Extrait fluide n° 6 (non adopté dans le codex) (Exp. 14-17).

Un certain nombre d'expériences faites avec cette préparation diluée dans l'eau m'ont fourni des résultats semblables et m'ont permis de vérifier aussi les résultats obtenus chez les grenouilles. La toxicité de cet extrait comparée avec l'extrait n° 26 est pour la grenouille d'environ moitié moindre, savoir 0,04 au lieu de 0,02 qui correspond à 0,0015 de digitaline Homolle et Quevenne. Mes expériences sur le cochon d'Inde montrent que la dose toxique est environ de 0,02 par 100 gr. d'animal, comme on peut le vérifier dans le résumé des expériences que je publie.

EXPÉRIENCES

Digitaline Homolle et Quevenne.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
1.	*Cochon d'Inde.* 525 gr.	15 nov. 92		0.002 2 granules	Guéri.
2.	*Cochon d'Inde.* 415 gr.	15 nov. 92		0.001 1 granule	Guéri.
3.	*Cochon d'Inde.* 320 gr.	15 nov. 92	eau 1 gr.	0.003 3 granules	Mort.
4.	*Cochon d'Inde.* 315 gr.	15 nov. 92		0.002 2 granules	Très malade, mais guérit. Il est possible qu'une portion de l'injection se soit perdue, la dose toxique prévue étant de 0.0017.

Extrait fluide de Convallaria.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
5.	*Cochon d'Inde.* 175 gr.	22 déc. 91 4 h. 4 h. 15	1/10	0.02	Mort.

6. *Cochon d'Inde.* 165 gr.	22 déc. 91			
	4 h. 30	»	0.01	Très malade et dyspnéique.
	4 h. 53			Mort.

Extrait fluide de digitale, n° 26 (adopté dans le codex).

N° de l'exp. Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
7. *Cochon d'Inde.* 120 gr.	18 déc. 91			
	3 h. 51	1/10	0.03	
	4 h. 26			Mort.
8. *Cochon d'Inde.* 583 gr.	14 nov. 92			
	3 h. 40	»	0.10	
	6 h. 15			Mort.
9. *Cochon d'Inde.* 175 gr.	6 janv. 92			
	4 h. 20	»	0.02	Pas d'effet.
	9 janv.	»	0.03	Trémulations, dyspnée, convulsions.
	3 h. 27			
	4 h. 6			Mort.
10. *Cochon d'Inde.* 282 gr.	9 nov. 92			
	3 h.	»	0.05	
	4 h. 40			Mort.
11. *Cochon d'Inde.* 190 gr.	22 déc. 91	»	0.02	Guéri, a eu quelques trémulations fibrillaires.
12. *Cochon d'Inde.* 372 gr.	9 nov. 92	»	0.04	Pas d'action notable.
		»	0.05	Guéri.
* Déjà injecté avec extr. n° 6.	15 nov.	»	0.05	Guéri.
13. *Cochon d'Inde.* 359 gr.	9 nov. 92			
	3 h.	»	0.05	Dyspnée, trémulations, faiblesse.
** Injecté avec extr. n° 6.	4 h. 45			Mort.
Cochon d'Inde. 380 gr.	9 nov. 92	»	0.03	Faiblesse peu notable. Guéri.
*** Injecté avec extr. n° 6.	14 nov.	1/20	0.05	Rien de bien net.
	15 nov.	»	0.05	Rien de net.
Cochon d'Inde. 282 gr.	9 nov.	1/10	0.05	Mort.

Extrait fluide de digitale, n° 6 (non adopté dans le codex).

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Résultat.
14.	*Cochon d'Inde.* 372 gr.	7 nov. 92	1/10	0.05	Faiblesse et irrégularités du pouls.
	* Injecté avec extr. n° 6.	8 nov.			
		3 h. 30	»	0.05	Guéri.
		4 h. 10			Pouls irrégulier.
		4 h. 20			Faiblesse.
		9 nov.			Guéri.
15.	*Cochon d'Inde.* 359 gr.	7 nov. 92	»	0.04	Intermittences. Guéri.
	** Injecté avec extr. n° 26.	8 nov.	»	0.04	Faiblesse, irrégularités du pouls. Guéri.
16.	*Cochon d'Inde.* 380 gr. *** Injecté avec extr. n° 26.	8 nov. 92	»	0.05	Irrégularités du pouls. Guéri.
17.	*Cochon d'Inde.* 260 gr.	8 nov. 92	»	0.10	Mort.

§ 3. Résumé.

Ces diverses recherches me permettent de dresser le tableau suivant représentant la toxicité relative des diverses préparations que j'ai étudiées sur la grenouille et de les comparer ainsi entre elles.

La grenouille rousse se prête mieux à cette étude, car chez l'esculenta, souvent des doses qui paraissaient toxiques, n'ont pas arrêté le cœur qui est resté péristaltique quand les autres muscles étaient paralysés, laissant ainsi dans l'indécision pour la fixation de la toxicité pour le cœur. Chez la grenouille temporaria au contraire la dose toxique arrête le cœur qui reste en S. V. D. O., les autres muscles se paralysant plus tard : on arrive beaucoup plus facilement à fixer la dose toxique.

Ces chiffres ne doivent d'ailleurs être considérés que comme le résumé d'expériences, et approximatifs, comme le sont t - jours les chiffres de toxicité. A plus forte raison ferai-je c e réserve pour le cochon d'Inde sur lequel mes expériences s t moins nombreuses que chez la grenouille.

Rapport des diverses préparations du groupe digitale.

Dose toxique.

	DIGITALINES					Extrait fluide de Convallaria.	Extraits fluides digitale		Extrait sec duplex.	Teinture 1/10.	Infusion de feuilles.
	Homolle et Quevenne.	Schær au Zinc.	Schær au Plomb.	Allemande	Nativelle.		N° 26 de la Pharmacopée éd. III.	N° 6 non admis.			
Grenouille rousse (Moyenne).....	0.0015	0.0015	0.0015	0.003	0.0008	0.003	0.02	0.04			0.15
Grenouille verte (Moyenne).....	0.003 à 0.005	0.003 à 0.005	0.003 à 0.005		0.002	0.009 Exp. anciennes. 0.005 Exp. recentes.	0.05		0.025	0.50 à 0.80	
Généralement plus grosses que les rousses.											
Cochon d'Inde Pour 100 grammes...	0.0005					0.006	0.01	0.02			

Le tableau précédent dans lequel je résume les rapports des doses toxiques chez la grenouille et le cochon d'Inde montre que les extraits fluides de convallaria et de digitale offrent une grande énergie. L'énergie double de l'extrait duplex comparé à l'extrait fluide ainsi que l'énergie dix fois moindre de la teinture alcoolique se sont aussi vérifiées par l'expérience. Les doses qui ont été adoptées dans la pharmacopée helvétique Ed. III pour ces diverses substances sont les suivantes :

	Pro dosi.	Pro die.
Extractum convallariæ fluidum	0.10	0.20
Extr. digitalis duplex	0.05	0.25
Extr. digitalis fluidum (notre Extr. 26)	0.10	0.50
Folium digitalis	0.20	1
» » ad Infusum		2
Tinctura 1 : 10	1.0	5.0

En s'en rapportant à mes expériences et en comparant l'énergie des extraits de convallaria et de digitale à celle de la digitaline et de l'infusion de feuilles, je pense que les doses devraient plutôt être diminuées. Je ne sais si toutes les préparations seront aussi actives que celles de M. Keller, car, dans ce cas, l'extrait fluide de convallaria paraît d'une énergie capable d'inspirer quelques craintes aux praticiens.

Les préparations de convallaria que l'on emploie habituellement sont en tout cas généralement moins actives. Je rappellerai à cet égard une Revue critique que je fis il y a quelques années dans cette revue sur la pharmacologie du *convallaria maialis*[1]. En m'en rapportant aux travaux sur ce sujet, je disais que l'extrait préparé selon la formule de Langlebert au moyen des feuilles et des tiges additionnées d'un tiers de leur poids de racines et de feuilles s'administrait à la dose de 1 à 2 grammes pour les 24 heures, l'extrait de feuilles à dose double. Cette dose dépasse comme on le voit de beaucoup celle que l'on peut prudemment atteindre avec l'extrait fluide de convallaria adopté par la nouvelle pharmacopée. Cet extrait fluide de convallaria employé à faible dose paraît être une préparation digne d'attirer sérieusement l'attention. Elle est d'une odeur aromatique qui doit la rendre très agréable, et se dissout s s

[1] J.-L. Prevost. Pharmacologie du muguet (convallaria maialis). *R e méd. de la Suisse romande*, 1883. p. 278.

laisser aucun résidu dans l'eau, elle se précipite au contraire dans l'alcool. Je crois que l'on pourrait très bien l'employer en solutions aqueuses pour injections hypodermiques.

L'extrait fluide de digitale n° 26 qui se dissout aussi dans l'eau donne une solution moins limpide, verdâtre et mes expériences récentes m'ont démontré qu'il avait conservé ses propriétés initiales un an et demi après qu'il me fut livré par M. Keller.

Quoique la tendance actuelle soit d'administrer les préparations de digitale à haute dose, je pense que les praticiens agiront prudemment en restant pour les extraits fluides au-dessous des doses indiquées dans le codex jusqu'à ce que l'expérience clinique ait parlé à leur égard.

Les extraits fluides bien préparés seront certainement fort utiles pour remplacer les infusions de feuilles de digitale toujours plus ou moins longues à préparer.

Quant à l'*extrait duplex* il restera comme préparation énergique se conservant bien et étant importante pour la forme pilulaire.

La teinture faite au 1 : 10 me paraît bien conserver son rapport avec l'extrait fluide fabriqué à 1 : 1, autant du moins que le permet l'expérimentation faite avec une préparation alcoolique, dont l'injection hypodermique est sujette à des causes d'erreurs.

La teinture de l'ancienne pharmacopée helvétique, comme celle de la pharmacopée allemande et du codex français, est faite à 1 : 5, et préparée par digestion.

La nouvelle teinture à 1 : 10 est comme dans les pharmacopées britanniques, autrichiennes et américaines, préparée au moyen du percolateur (appareil à déplacement). Ce nouveau mode de préparation plus parfait rendra, espérons-le, cette préparation plus fidèle.

Chapitre II. — Groupe de l'aconit.

Les préparations d'aconit qui sont employées en médecine peuvent être d'une énergie très différente qui les rend souvent dangereuses.

L'*aconitum napellus* qui est seul considéré comme officinal, est quelquefois remplacé par d'autres espèces beaucoup plus vén neuses comme l'*aconitum ferox* de l'Himalaya. D'autre

part les préparations faites avec la fleur ou la feuille de l'aconitum napellus donnent des produits beaucoup moins énergiques que celles que l'on retire de son bulbe. On sait quel étrange abus on fait à Genève et dans la Suisse romande de l'alcoolature d'aconit retirée des feuilles fraîches de l'aconitum napellus. L'usage en est si habituel qu'il est rare que le médecin soit appelé chez un malade atteint de fièvre sans que l'on ait avant son arrivée administré un certain nombre de gouttes d'alcoolature d'aconit. C'est un remède qui est dans la plupart des pharmacies de famille et est souvent délivré dans les officines sans ordonnance de médecin. La préparation est heureusement assez anodine pour n'agir que comme sudorifique. Il n'en est pas de même des teintures ou extraits retirés du bulbe d'aconit, bien plus énergiques que la précédente et qui sont capables de produire même à faible dose des accidents graves. On comprend que la substitution d'une préparation à l'autre soit de nature à inspirer des craintes sérieuses.

Plusieurs alcaloïdes[1] ont été extraits des diverses aconits et ont été expérimentés par bon nombre d'auteurs. Les résultats expérimentaux ont donné des résultats très variables comme toxicité pour ces divers produits.

L'aconitine du commerce, dite aconitine allemande, est un produit non cristallisable souvent impur, dont l'énergie n'est pas généralement supérieure aux extraits d'aconit. Il en est tout autrement de l'aconitine cristallisée, dite de Duquesnel qui le premier a isolé ce principe, et de celle de Hottot qui s'en rap-

[1] D'après Wright et Luft, l'aconitine cristallisée de l'aconitum napellus, doit être considérée comme une *benzoyl-aconine* et la pseudo-aconitine de l'aconitum ferox, comme une *vératryl-pseudo-aconine*.

L'aconine et la pseudo-aconine sont des bases très voisines, dépourvues de propriétés toxiques. Mandelin estime que la pseudo-aconine est identique avec l'aconine. Ces bases réduisent la liqueur de Fehling et la solution ammoniacale d'argent, ce qui avait porté quelques auteurs à considérer les aconitines comme des glycosides.

On peut donc admettre que les aconitines sont des éthers décomposables par les alcalis, d'une base plus simple l'*aconine* et d'un acide aromatique qui est l'*acide benzoïque* pour l'aconitine vraie et l'*acide vératrique* ou diméthyldioxybenzoïque pour la pseudo-aconitine.

Dans la plante les aconitines sont liées à l'*acide aconitique* voisin par sa constitution de l'acide citrique, dont il diffère par une molécule d' u en moins.

Les diverses aconitines du commerce sont des mélanges variables d' - *nitines* pures et de produit de décomposition.

Consulter Am. Pictet. *Constitution des Alcaloïdes végétaux*. P. , 1888, p. 287.

proche; les alcaloïdes extraits par ces auteurs offrent en effet une énergie dix-sept à vingt fois plus considérable que la précédente et sont de violents toxiques, dangereux à manier et devant être administrés à très faible dose : les granules d'aconitine de Duquesnel, dosés à $^1/_4$ de milligr., doivent, on le sait, ne pas être inconsidérément poussés à plus de trois ou quatre par jour sans grande circonspection.

Plusieurs auteurs ont considéré l'aconitine de Duquesnel comme un produit différent et l'ont nommée *aconitoxine*, *pseudo-aconitine* ou *napelline*. C'est à la présence de la pseudo-aconitine que les bulbes d'aconit et surtout ceux de l'aconitum ferox devraient leur plus grande énergie. Mais si la toxicité est plus grande, les symptômes produits sont de même nature, la dose seule varie.

Avant d'aborder l'exposé des expériences comparatives des diverses préparations d'aconit adoptées par la pharmacopée helvétique (éd. III) qui m'ont été soumises par M. Keller, je résumerai aussi brièvement que possible les symptômes de l'empoisonnement par l'aconit, qui ont été si bien décrits par *Schroff*, *Léonides de Prague, Achscharumow*, *Bœhm et Wartmann, Gréhant, Laborde et Duquesnel*, etc., etc.[1].

Grenouilles. Chez les animaux à sang froid, l'aconit produit surtout des troubles de la circulation et de la motilité. L'examen du cœur dénudé après que l'on a injecté dans le sac lymphatique une dose toxique d'aconitine ou d'une préparation d'aconit, montre que les battements du cœur, après avoir présenté une accélération momentanée, ne tardent pas à devenir

[1] Schroff. Einiges über Aconitum in pharmakognostischer toxikologischer und pharmakologische Hinsicht. *Prager Vierteljahresschrift*, XLII, 1854.
Leonides v. Praag. Aconitin. Tox. pharm. Studien *Virchow's Archiv.* VII, 1854.
Achscharumow. Unters. über die tox. Eigenschaften des Aconitins. *Arch. für Anat. u. Phys.* 1866.
R. Bœhm und L. Wartmann. Unters. über die phys. Wirkungen des deutschen Aconitins. *Verhandl. der phys. méd. Gesellsch. in Wurzbourg.* N. F. Bd. III. 63.
. Bœhm. Studien über Herzgifte. Wurzbourg, 1871.
aborde et Duquesnel. Des aconits et de l'aconitine. Paris. G. Masson, 1 3.
uquesnel et Gréhant. *Gaz. hebd. de Méd. et de chir.* 1871.
œhm und Ewers. Ueber die physiologischen Wirkungen des Pseudo-a nitins (Nepalin) *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* Bd. I. 385.

irréguliers, et à se ralentir. Le ventricule est souvent pris de mouvements péristaltiques qui rappellent ceux produits par les préparations de digitale, le péristaltisme est cependant moins constant et moins énergique. Bientôt les battements du ventricule s'affaiblissent et le ventricule tend à s'arrêter en diastole. Les battements des oreillettes subsistent plus longtemps et plusieurs battements des oreillettes coïncident avec un battement du ventricule. Le cœur s'arrête plus ou moins rapidement selon la dose employée. Avec les doses moyennes il est susceptible de battre ainsi irrégulièrement pendant plusieurs jours avant de s'arrêter définitivement, tandis que les doses plus élevées amènent rapidement l'arrêt du cœur, qui se fait souvent alors en systole du ventricule comme dans l'empoisonnement par la digitaline.

L'animal empoisonné offre souvent des mouvements de dégurgitation qui rappellent les vomissements observés chez les mammifères qui peuvent vomir. La grenouille ouvre la bouche, projette sa langue au dehors et quelquefois expulse des mucosités en exstrophiant même dans certains cas la muqueuse de l'arrière-gorge hors de sa bouche. Les pupilles sont contractées. Les mouvements deviennent de plus en plus faibles; il se produit des contractions fibrillaires des muscles, la respiration s'arrête et la grenouille ne tarde pas à être inerte et inexcitable.

Avant que la paralysie soit complète on constate une singulière ataxie des mouvements; la grenouille est incapable de nager ou de sauter, ses membres postérieurs s'entre-croisent l'un sur l'autre au lieu d'être projetés en arrière comme à l'état normal ; quand on la met sur le dos elle est incapable de se retourner. Cette ataxie des mouvements qui se montre dans le premier stade de l'empoisonnement, réapparaît lorsque la grenouille paralysée par une dose moyenne de poison se rétablit. Pendant la période de convalescence, elle peut présenter pendant bien des jours ces phénomènes d'ataxie et d'incoordination des mouvements restant comme témoins de l'empoisonnement.

L'examen électrique des muscles et du système nerveux montre que la contractilité des muscles s'affaiblit peu à pe mais subsiste plus longtemps que celle des nerfs.

Les nerfs en effet perdent progressivement leur excitabili électrique. La moelle épinière est aussi atteinte et les couran

électriques appliqués sur la moelle, de même que les excitations mécaniques de ce centre nerveux restent sans réaction.

Plusieurs auteurs, *Achscharumow*, *Weyland*, *Gréhant*, ont considéré l'aconitine comme un paralyso-moteur analogue au curare. Gréhant émit l'opinion que l'aconit à forte dose paralysait trop rapidement le cœur pour que la perte de l'excito-motricité des nerfs puisse être constatée, tandis que de plus faibles doses laissant le cœur non paralysé permettaient de constater la paralysie des nerfs moteurs. Cette manière de voir a été au contraire combattue par Bœhm et Wartmann, et plus tard par Bœhm et Ewers, qui ont montré que, au moment où les nerfs sont encore excitables, la moelle avait perdu son excitabilité, que la perte de l'excitabilité débute par conséquent par le centre médullaire.

Dans des expériences que je fis, il y a déjà plusieurs années avec le Dr P. Binet, nous sommes arrivés au même résultat que Bœhm et Wartmann et depuis lors toutes mes expériences ont confirmé les observations de ces auteurs.

La grenouille déjà paralysée et inerte offre encore des muscles excitables au courant électrique et les nerfs restent plus longtemps excitables que la moelle.

En répétant l'expérience de Bernard ou Kölliker pour l'étude du curare et interrompant la circulation dans les membres postérieurs, on peut constater que les nerfs restent encore excitables à un moment où la moelle a perdu ses fonctions : aucun mouvement spontané ne se montre dans les membres inférieurs dont la circulation a été interrompue contrairement à ce qui, comme on le sait, est le cas pour le curare et les autres paralyso-moteurs.

On peut donc considérer que la paralysie du système nerveux débute par la moelle et les centres nerveux pour s'étendre aux nerfs et plus tard aux muscles.

Cette action se montre la même sur les deux espèces de grenouilles *(esculenta* et *temporaria)*. Bœhm et Ewers[1], en ne constatant pas l'action paralyso-motrice décrite par Achscharumow et Weyland, s'étaient demandé s'il ne s'agirait pas d'une différence tenant à l'espèce de grenouille employée dans leurs expériences. Je ne crois pas, pour ma part, que cette opinion puisse être soutenue.

[1] Loc. cit., p. 387.

Mammifères. L'action de l'aconit chez les mammifères se caractérise surtout par des troubles affectant la respiration, la circulation et le système nerveux. Chez les animaux qui peuvent vomir comme le chat, il se produit souvent des vomissements.

Les cochons d'Inde ou les rats soumis à l'injection d'une dose toxique d'aconitine ou d'aconit deviennent tristes et faibles; la respiration s'accélère, l'animal offre de la salivation et du larmoiement et bientôt des troubles de la respiration qui se caractérisent surtout par un spasme laryngé, avec gêne de respiration, tension des oreilles en arrière, grimaces. Le cochon d'Inde, comme le disent Laborde et Duquesnel, « pousse un cri spécial, une sorte de *couac* », qui se trouve aussi approximativement le même chez le rat et paraît résulter d'un spasme laryngé. Bientôt la respiration devient haletante, une dyspnée intense se manifeste, l'animal se dresse pour chercher de l'air, puis il s'affaisse, les jambes se dérobant sous lui et il reste dans la plus grande prostration. Si la dose a été suffisante, l'animal ne tarde pas à succomber après avoir présenté quelques crises de convulsions, qui offrent un type spécial; le dos s'arqueboute en arrière et les membres postérieurs se relèvent en formant une incurvation postérieure. Il meurt généralement par la paralysie de la respiration. Cependant le cœur joue aussi un rôle important, car la respiration artificielle prolonge simplement la vie, mais est incapable d'empêcher la mort qui survient alors par paralysie du cœur. Bœhm et Ewers considèrent que les troubles violents de la respiration sont surtout dépendant d'une excitation des nerfs vagues et résument ainsi leurs résultats :

« 1. La section des nerfs vagues retarde la mort par asphyxie, « mais ne l'empêche pas. L'animal, intact, meurt en trente mi- « nutes, celui dont on a sectionné les vagues en deux ou trois « heures.

« 2. La section des vagues n'a point d'effet sur la dyspnée « produite par l'aconitine ou la pseudo-aconitine quand elle est « pratiquée peu de temps avant la mort, soit dans les minutes « qui la précèdent. Elle doit être faite au début des crises de « dyspnée.

« 3. La section d'un seul vague suffit souvent pour calmer la « dyspnée.

« 4. Quand on sectionne les deux nerfs vagues avant l'en-

« poisonnement, on retarde l'action du poison. L'asphyxie se « montre beaucoup plus tardivement.

« 5. La section des laryngés supérieurs et inférieurs est sans « action sur les phénomènes produits par l'aconitine et la « pseudo-aconitine.

« 6. L'atropine produit les mêmes effets modificateurs de « l'empoisonnement, que la section des nerfs vagues. »

L'atropine serait d'après Bœhm recommandable comme contre-poison de l'aconitine.

La salivation qui se montre habituellement dans l'empoisonnement, est plus ou moins intense selon les cas, sans qu'on se rende nettement compte de la cause de ces différences. Dans nos expériences avec le Dr P. Binet, nous avons généralement observé qu'elle était plus intense dans les intoxications lentes que dans les intoxications rapides. La salivation ne se montre pas quand on anesthésie l'animal par le chloroforme. Bœhm et Ewers ont montré que la salivation est modifiée comme la dyspnée par la section des vagues, mais ils ne sont pas arrivés à interpréter nettement la cause de la salivation.

Quant aux symptômes atteignant le système neuro-musculaire, ils sont en partie dissimulés chez les mammifères par les troubles de la circulation et surtout de la respiration. L'affaiblissement général succède aux crises de dyspnée, et il survient habituellement quelques crises de convulsions qui précèdent la mort, et qui, comme nous l'avons dit ci-dessus, offrent un type spécial de contorsions en arrière, mais ces convulsions sont en grande partie dues à l'asphyxie. La respiration artificielle ou les supprime, ou les rend moins intenses. Malgré la respiration artificielle on observe fréquemment de petites convulsions fibrillaires qui, chez les mammifères, rappellent les contractions fibrillaires des muscles, signalées chez la grenouille par plusieurs auteurs.

Expériences personnelles.

Les préparations d'aconit qui ont été adoptées dans la pharmacopée helvétique (Éd. III) et dont M. Keller m'a remis des échantillons sont :

1° *Extrait fluide d'aconit* n° 1, (adopté), préparé avec la racine d'aconit et l'alcool à 40 %.

2° *Extrait fluide d'aconit* n° 17, qui n'a pas été admis et que j'ai dû comparer avec le précédent ; cet extrait s'est montré comme je le dirai, dix fois plus faible. Il avait, me dit M. Keller, été préparé de la même façon que le précédent, avec des bulbes de provenance différente recueillies probablement à une époque moins favorable de l'année.

3° *Extrait duplex, sec.*

4° *Teinture de racine d'aconit* à 1 : 10.

5° *Teinture de feuilles fraîches d'aconit* ou *alcoolature d'aconit* à 1 : 1, analogue à l'alcoolature de nos pharmacies.

J'ai reçu d'autre part de M. le prof. Butin de Lausanne, membre de la commission de la pharmacopée, des échantillons qu'il avait préparés lui-même selon la formule de la pharmacopée (Éd. III), avec des bulbes et des plantes d'aconit recueillis par lui au Gurnigel. J'ai pu étudier ces échantillons, les comparer avec ceux de M. Keller et constater qu'ils avaient à peu près la même valeur toxique, ce sont :

1° *Extrait fluide de racine.*

2° *Extrait duplex.*

3° *Teinture de racine d'aconit* à 1 : 10.

Mes expériences ont consisté à rechercher surtout la dose toxique des diverses préparations d'aconit, afin de pouvoir arriver à faire un tableau comparatif de leur valeur toxique ; je les ai aussi comparées à une préparation connue, les granules d'aconitine cristallisée de Duquesnel.

Mes expériences ont été faites sur des grenouilles et des mammifères *(rats, cochons d'Inde, lapins, chats).*

Mes premières expériences ont été surtout faites sur des familles de rats offrant un poids approximatif de cent grammes et très comparables entre eux.

J'expérimentai aussi sur la grenouille en me servant d'abord de grenouilles rousses *(temporaria)*. Plus récemment j'ai répété ces expériences sur la grenouille verte *(esculenta)*. Les deux espèces comparées l'une à l'autre offrent une susceptibilité un peu différente. La grenouille verte s'est montrée un peu plus sensible aux préparations d'aconit que la rousse, contrairement à ce qui est le cas pour la digitale. Mais la différence n'est p s assez notable pour que l'on puisse la considérer comme imp - tante. Dans mes expériences récentes j'ai toujours tenu com e du poids de l'animal, et j'ai rapporté les résultats au poids e

cent grammes d'animal, ce que j'avais négligé dans mes premières expériences. Comme on le verra, la toxicité des préparations d'aconit ne peut être rapportée d'une façon absolue au poids de l'animal; le rapport n'est exact que jusqu'à un certain point, pour des animaux offrant une différence considérable de poids. Je crois cependant que cette façon de procéder offre une base de comparaison plus exacte, lorsque l'on n'a pas à sa disposition des animaux de poids identique, condition qui serait préférable.

Les symptômes que l'on observe chez la grenouille à la suite de l'injection dans le sac lymphatique d'une préparation d'aconitine ou d'aconit ont offert une grande similitude, la dose seule est variable pour obtenir le même effet. Cette remarque a déjà été faite par Bœhm et Wartmann, Laborde et Duquesnel et d'autres.

§ 1. *Aconitine de Duquesnel.*

Grenouilles (exp. 1 à 4). — Les expériences ont été faites en dissolvant un ou plusieurs granules d'aconitine de Duquesnel dans une certaine proportion d'eau et en injectant des quantités variables de la solution dans le sac lymphatique.

Laborde et Duquesnel dans leurs expériences, considèrent que la dose paralysante pour le cœur de la grenouille est de $^1/_{10}$ à $^4/_{10}$ de milligramme d'azotate d'aconitine selon la taille et le volume de l'animal (p. 123). Les limites de l'activité de cette substance seraient de $^1/_{40}$ à $^1/_{50}$ de milligr.

Mes expériences m'ont montré que chez la grenouille verte de taille moyenne, la dose de $^1/_{50}$ de milligr. produit généralement des symptômes très graves, l'animal tombe dans une résolution complète et est à peine excitable le jour suivant. Cependant plusieurs de ces animaux se sont guéris après plusieurs jours, la motilité et la sensibilité ont progressivement réapparu, mais la grenouille resta faible et ataxique souvent pendant plus d'une semaine.

La dose toxique peut être considérée comme un peu au-dessus de $^5/_{100}$ de milligr. pour cent grammes de grenouille, savoir environ $^1/_5$ de granule ou $^1/_{20}$ de milligr. Mes expériences n'ont pas atteint la dose réellement et à coup sûr toxique et je considère qu'il faut l'élever et adopter la dose donnée par Laborde et Duquesnel de $^1/_{10}$ à $^4/_{10}$ de milligr. 0,0001 à 0,0004, selon le

volume de l'animal, ce qui donne pour la grenouille de la taille de 30 gr. environ 0,0002.

Rats (exp. 64 à 67). Plusieurs rats de la même portée du poids approximatif de 100 grammes, ont reçu une injection sous-cutanée d'aconitine Duquesnel; la dose d'un granule savoir $^1/_4$ milligr., a produit une mort rapide. Chez l'un d'eux du poids de 245 grammes, cette dose, répondant par conséquent à 0,00008 par 100 grammes, a aussi été rapidement mortelle.

Un $^1/_2$ granule ou $^1/_8$ de milligr. a aussi tué un rat de 100 grammes.

Il faut par conséquent considérer que pour le rat, la dose mortelle est environ de $^1/_{10}$ de milligr. pour 100 grammes d'animal.

Cochons d'Inde (exp. 94-99). — Chez le cochon d'Inde, la dose de $^1/_{10}$ de milligr., a été rapidement mortelle chez de jeunes animaux du poids de 170 à 200 grammes. Plusieurs sont morts avec des doses beaucoup plus faibles, de 0,000025 soit $^1/_{10}$ de granule de Duquesnel. La sensibilité du cochon d'Inde est notablement plus grande que celle du rat à poids égal. Elle a été d'environ $^1/_{30}$ de milligr. pour 100 grammes d'animal.

Extrait fluide n° 1 (adopté par la Pharmacopée Ed. III)[1].

Cet extrait m'a donné les résultats suivants :

Grenouilles (exp. 5-14 et 15-25). — J'ai employé des solutions

[1] Voici la formule de ce médicament :

Racine d'aconit (V)	100
Humectez uniformément la poudre avec une solution de	
Acide tartrique, une partie	1
Glycérine, dix parties	10
Alcool, quinze parties	15
Eau, vingt parties	20

Tassez-la dans un percolateur, épuisez-la par la quantité nécessaire d'un mélange de 1 p. d'alcool et 2 p. d'eau. Recueillez et mettez à part les 80 premières parties du percolat, concentrez les autres liqueurs jusqu'à réduction à 20 p. ; faites-les dissoudre dans la portion mise à part, de manière à obtenir cent parties 100

Liquide limpide, brun foncé, dont la moindre quantité (prudence !) produit sur la langue une sensation spéciale de brûlure.

0,5 cm.³ de l'extrait fluide, 3 gouttes d'acide chlorhydrique dilué et 9,5 cm.³ d'eau donnent une solution presque limpide qui, additionnée de 1 cm.³ de réactif de Mayer, se trouble immédiatement jusqu'à devenir opaque et donne rapidement un précipité floconneux.

Agitez 20 gouttes de l'extrait fluide avec 1 cm.³ d'eau, 8 cm.³ d'éther et 5 gouttes de solution de soude caustique, décantez la solution éthérée, faites évaporer l'éther. Si l'on concentre le résidu au bain-marie avec 5 gouttes d'acide phosphorique dilué, il se produit une coloration violet brunâtre.

Dosis max. simpl. : 0,01 g. Dosis max. pro die : 0,03 g.

faites à $^1/_{100}$ ou $^1/_{200}$ que j'injectai dans le sac lymphatique. La grenouille verte, chaque fois que la dose a été supérieure à 0,002 pour 100 grammes, a succombé plus ou moins rapidement selon la dose ; au-dessous de 0,002 pour 100, la grenouille est moins rapidement influencée et se guérit au bout de quelques jours. Assez fréquemment les phénomènes d'ataxie subsistent bon nombre de jours; je les ai vu persister chez plusieurs grenouilles vertes pendant plusieurs semaines. Chez la grenouille rousse la dose se rapproche plutôt de 0,003 pour 100, cette espèce ayant été moins sensible que l'esculenta.

L'extrait fluide que m'a remis M. Butin a offert la même valeur toxique que celui de M. Keller.

Rat. (Exp. 68-76). — Au début de mes expériences je choisis plusieurs séries de jeunes rats pesant environ 100 grammes et très comparables les uns aux autres, puisqu'ils appartenaient généralement à une même portée. J'ai pu constater que la dose dépassant 0,0025 était généralement mortelle.

La dose de 0,003 et au-dessus produisait toujours la mort plus ou moins rapidement selon la dose; avec 0,0025, l'animal s'est souvent guéri après avoir offert des symptômes graves ; au-dessous de 0,002 il n'a jamais succombé.

La dose toxique peut donc être fixée à 0,003 pour 100 gr. de rat.

Cochon d'Inde (Exp. 100-108). -- Le cochon d'Inde est plus sensible que le rat et est atteint par des doses moindres. Tous mes animaux sont morts même avec une dose de $^1/_2$ miligr. (0,0005) pour 100 grammes de cochon d'Inde. Cet animal est par conséquent plus sensible que le rat et que la grenouille aux préparations d'aconit.

On peut s'en rendre compte dans le résumé de mes expériences, quoique je ne me serve pas du cochon d'Inde pour établir l'échelle comparative de toxicité des divers produits d'aconit.

Extrait fluide n° 17 (non adopté).

Cette préparation qui me fut remise par M. Keller offrait au point de vue physique la même apparence que la précédente ; mes premières expériences faites avec cet extrait furent même plus nombreuses que celles que je fis avec l'extrait n° 1. J'ignorais absolument leur valeur relative quand j'entrepris mes expé-

riences. Ce ne fut que lorsque je communiquai mes résultats à M. Keller que j'appris que cet extrait avait été fabriqué avec des bulbes de moins bonne qualité, recueillis dans une saison moins favorable. Or mes expériences m'ont montré une valeur toxique dix fois moindre pour cet extrait n° 17 que pour l'extrait n° 1. La préparation avait été faite d'après les mêmes procédés. On peut ainsi se convaincre que la valeur toxique d'une préparation peut varier d'une façon très sensible et donner une énergie dix fois moindre ou dix fois plus forte. Ce résultat n'est pas sans offrir un certain intérêt au point de vue thérapeutique surtout pour une substance qui offre une si grande énergie.

On peut voir d'après les résumés que je donne de mes expériences que la différence d'énergie que j'estime dix fois moindre pour l'extrait n° 17 que pour l'extrait n° 1, s'est montrée constante chez les divers animaux expérimentés.

Grenouilles (Exp. 26-33). — Chez la grenouille, la dose qui ne dépasse pas 0,02 n'a pas produit la mort, qui est survenue au contraire au-dessus de cette dose, la dose de 0,025 à 0,03 d'extrait n° 17 étant approximativement égale à la dose de 0,0025 à 0,003 d'extrait n° 1.

Rats (Exp. 77-85). — Chez le rat il a fallu aussi dépasser la dose de 0,02 pour 100 grammes pour atteindre une dose mortelle qui s'est trouvée par conséquent aussi dix fois plus forte que pour l'extrait n° 1.

Cochon d'Inde (Exp. 109-112). — La même susceptibilité du cochon d'Inde a pu être constatée comme avec les autres préparations; la mort a été rapide même avec des doses de 0,0012 pour 100 grammes restant dans des limites dix fois plus fortes que pour l'extrait n° 1.

Extrait duplex ou sec (Exp. 34-42) [1].

D'après la pharmacopée l'extrait duplex ou extrait sec est obtenu avec une quantité double de plante. Il devrait *a priori* être par conséquent deux fois plus fort que l'extrait fluide fabriqué avec parties égales de plante. J'ai expérimenté sur des grenouilles vertes de l'extrait duplex que m'a remis M. Keller et aussi une provision qui m'a été envoyée par M. Butin.

Contrairement aux prévisions que l'on pouvait faire, l'extrait duplex s'est montré moins fort que l'extrait fluide. Ajoutons que les résultats ont été plus variables que pour l'extrait fluide. Cela s'explique jusqu'à un certain point par la forme du médicament qui est mélangé à des substances insolubles rendant l'injection hypodermique plus difficile. Les grenouilles ont généralement résisté à des doses allant jusqu'à 0,004 pour 100 grammes et même au-dessus.

Pour l'extrait remis par M. Butin, j'ai constaté aussi une énergie analogue et moins forte que celle de l'extrait fluide.

Il est possible que, administré par la bouche, ce qui sera généralement le cas, l'extrait duplex puisse avoir une énergie conforme à la quantité de substance qui entre dans sa constitution ; cependant je ne suis pas tenté de l'admettre et je pense que la forme du médicament, les manipulations qu'il subit pendant la dessiccation sont de nature à le rendre moins actif que

[1] Voici la formule de ce médicament :

Racine d'aconit (V), deux cents parties..... 200

Humectez uniformément la poudre avec une solution de

Acide tartrique, deux parties..... 2

Alcool, trente parties..... 30

Eau, soixante parties..... 60

Tassez-la dans un percolateur, épuisez-la par la quantité nécessaire d'un mélange de 2 p. d'eau et 1 p. d'alcool. Recueillez et mettez à part les 160 premières parties du percolat, concentrez les autres liqueurs jusqu'à réduction de 40 p., faites-les dissoudre dans la portion mise à part. Traitez cet extrait fluide par

Alcool, deux cents parties..... 200

que vous ajoutez par petites portions, en agitant. Décantez après 48 heures de repos, faites dissoudre le résidu à l'aide d'une douce chaleur dans

Eau, vingt parties..... 20

récipitez de nouveau en ajoutant

Alcool, soixante parties..... 60

Filtrez après 24 heures de repos, réunissez les liqueurs limpides, déterminez le poids de substance sèche contenue dans l'extrait fluide, ajoutez la quantité nécessaire de poudre de riz, amenez à siccité de manière à obtenir

Extrait sec, cent parties..... 100

Dosis max. simpl. : 0,005 g. Dosis max. pro die : 0,015 g.

l'extrait fluide. J'ai insisté au contraire à propos des préparations de digitale sur ce que expérimentalement l'extrait duplex de digitale offrait une valeur toxique double de celle de l'extrait fluide. Cette particularité ne se montre pas pour les extraits d'aconit que j'ai expérimentés et démontre, comme je l'avançais avant d'avoir fait mes expériences, qu'il se peut fort bien que l'énergie d'un médicament ne soit pas toujours collatérale avec la dose de la substance employée, le mode de préparation et la forme du médicament jouant un rôle important dans cette énergie. Les extraits fluides sont une forme qui paraît généralement douée d'une plus grande énergie que les médicaments secs.

Teinture de racine d'aconit [1].

Cette teinture est faite à 1 : 10. Des échantillons m'en ont été envoyés récemment, soit par M. Keller soit par M. Butin, et j'ai pu étudier cette préparation qui est une forme souvent employée en clinique, comme je l'ai déjà fait observer à propos de la digitale. La teinture est une forme médicamenteuse qui se prête mal aux injections hypodermiques surtout chez la grenouille; il faut en particulier tenir compte de l'influence de l'alcool, et pour peu que la dilution soit concentrée, la présence de l'alcool et son action locale sont de nature à retarder l'absorption; d'autre part l'action physiologique produite par l'alcool peut troubler les résultats.

La teinture de bulbe de M. Keller et celle de M. Butin se

[1] Voici la formule de ce médicament :

Racine d'aconit (V) cent parties.....	100
Acide tartrique, une partie.....	1
Alcool, quarante parties.....	40

Humectez uniformément la poudre, tassez-la dans un percolateur, épuisez-la par l'alcool. Le poids total du percolat doit être de

mille parties..... 1000

Liquide limpide, jaune, d'une saveur légèrement amère puis brûlante, âpre, produisant sur la langue une sensation d'engourdissement, donnant avec l'eau un mélange presque limpide.

Lorsqu'on reprend par quelques cm.³ d'eau et 5 gouttes d'acide chlorhydrique dilué le résidu obtenu en faisant évaporer 10 g. de teinture d'aconit qu'on filtre et qu'on amène le liquide filtré à 10 cm.³, l'addition de 1 cm.³ de réactif de Mayer le trouble immédiatement jusqu'à le rendre opaque et produit un précipité abondant, floconneux.

On mélange 2 cm.³ de la teinture, 3 cm.³ d'éther et 1 cm.³ d'ammoniaque, on ajoute sans agiter fortement 4 cm.³ d'eau. Si l'on fait évaporer 2 cm.³ de la solution éthérée surnageante et que l'on évapore le résidu au bain-marie en y ajoutant 6 à 8 gouttes d'acide phosphorique dilué, il se produit une coloration violette.

Dosis max. simpl. : 0,25 g. Dosis max. pro die : 1 g.

sont montrées assez analogues. Elles devraient offrir une énergie dix fois moindre que l'extrait fluide; dans mes expériences il a fallu forcer notablement cette dose pour amener la mort. La dose toxique a été d'environ 0,04 à 0,05 pour les grenouilles de taille moyenne, c'est-à-dire de 0,1 à 0,2 pour 100 grammes d'animal. L'énergie de la teinture a été par conséquent relativement à sa valeur en substance active, sensiblement moindre que celle de l'extrait fluide. Cette teinture offre cependant une notable énergie et sera certainement un médicament recommandable.

Quelques expériences faites sur le rat blanc m'ont aussi montré une énergie analogue à celle des grenouilles, savoir de 0,10 à 0,20 pour 100 gr. d'animal. Ce résultat a été obtenu aussi avec la teinture de racine évaporée au bain-marie jusqu'à consistance d'extrait et redissout dans quantité égale d'eau. Un jeune rat (Exp. 88) qui avait reçu 0,10 de cet extrait dissout, savoir 0,11 pour 100, présenta des symptômes très graves dont il se remit. Il fut trouvé guéri le lendemain; des rats qui reçurent une dose supérieure moururent. L'animal qui résista offrit des symptômes si graves qu'il n'est pas douteux qu'il atteignit la dose limite de la dose non mortelle.

Teinture de feuille fraîche ou alcoolature d'aconit[1].

La teinture de feuille ou l'alcoolature d'aconit de plusieurs pharmacies de Genève avait déjà été il y a plusieurs années le sujet d'expériences non publiées, faites en collaboration avec M. le Dr P. Binet. J'ai extrait de nos notes les points qui intéressent la question de doses qui m'occupe dans cet article. J'ai récemment répété un certain nombre de ces expériences avec

[1] Voici la formule de ce médicament :

Feuille fraîche d'aconit, recueillie au moment de la floraison, une partie..... 1
Alcool, une partie..... 1

contusez, faites macérer pendant huit jours; exprimez, filtrez.

Liquide d'abord brun verdâtre, devenant rouge brunâtre avec le temps; il possède une saveur âcre, brûlante.

On évapore 10 cm.³ de la teinture; on fait dissoudre le résidu dans 5 cm.³ d'eau acidulée par 5 gouttes d'acide chlorhydrique; on agite la solution avec un peu de talc; on passe à travers un filtre humecté avec de l'eau. On verse de l'eau sur le filtre jusqu'à ce qu'on ait recueilli 10 cm.³ de liquide. Le liquide filtré, limpide, additionné de 1 cm.³ de réactif de Mayer, doit se troubler immédiatement jusqu'à devenir opaque, puis donner un précipité abondant, floconneux.

Dosis max. simpl. : 1 g. Dosis max. pro die : 3 g.

une teinture de feuille qui m'a été envoyée par M. Keller et les résultats que j'ai obtenus ont été tout à fait conformes à nos expériences plus anciennes.

La présence de l'alcool étant de nature à troubler les résultats, vu le peu d'énergie de la teinture et les symptômes produits par l'absorption d'une quantité notable d'alcool, nous avons cherché à éviter cet inconvénient en évaporant au bain-marie jusqu'à consistance d'extrait une certaine quantité de teinture et en rétablissant avec de l'eau le volume initial. L'extrait obtenu par évaporation se redissout assez bien dans l'eau pour pouvoir être injecté sous la peau.

Rats (Exp. 89-93). — Ce sont surtout des rats d'un poids approximatif de 100 grammes qui m'ont fourni les résultats les plus concluants et bien comparables avec ceux que m'ont donnés les rats empoisonnés par les autres préparations d'aconit.

La dose toxique pour 100 grammes de rat a été de 0,67, les doses plus fortes amenant une mort rapide et les doses plus faibles produisant des symptômes graves quand elles dépassaient 0,50 pour 100 grammes, mais ne produisant la mort que lorsqu'elles dépassaient 0,60 et se rapprochaient de 0,67 pour 100 grammes de rat, qui m'a paru être la dose toxique habituelle.

Grenouilles (Exp. 57-63). — Chez les grenouilles rousses cette dose a été approximativement la même de 0,67 pour 100 grammes d'animal. La grenouille verte, comme je l'ai déjà fait observer, paraît être plus sensible et est tuée par une dose un peu moindre.

Cochons d'Inde (Exp. 113-117). — Les cochons d'Inde sont notablement plus sensibles et succombent avec des doses souvent beaucoup moindres. Mes expériences ayant été plus nombreuses et plus exactes sur les rats et les grenouilles, ce sont ces animaux que j'ai employés pour établir l'échelle de toxicité des diverses préparations d'aconit.

Je ne m'occuperai pas non plus d'expériences faites avec le Dr P. Binet sur des chats et des lapins qui n'ajouteraient rien à mes résultats.

EXPÉRIENCES

1. GRENOUILLES

Aconitine de Duquesnel.

Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
Gren. verte 38 gr.	22 sept. 93	1/20000 1 granule en cent 5	0.00001	0.000025	
	23 sept.				Ataxie ne peut se retourner, faible.
	25 sept.				Guérie.
Gren. verte 62 gr.	22 sept. 93	»	0.000015	0.000024	
	23 sept.				Ataxique ne peut se retourner ni nager, faible.
	25 sept.				Guérie.
Gren. verte vivace 38 gr.	23 sept. 93	»	0.00002	0.00005	
	24 sept.				Semble morte, sans réaction.
	25 sept.				Se guérit mais est encore ataxique.
Gren. verte 40 gr.	23 sept. 93	»	0.000015	0.000038	
	24 sept.				Faible ataxique.

Extrait fluide d'aconit n° 1.

Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
Gren. verte 49 gr.	7 sept. 93	1/200	0.002	0.004	
	8 sept.				Inerte, muscles peu excitables, nerfs non excitables, cœur arrêté. Mort.

6. *Gren. verte* 61 gr.	7 sept. 93	»	0.0015	0.0025	
	8 sept.				Inerte, muscles et nerfs excitables.
	9 sept.				Mort. Rigidité. Cœur systolé.
7. *Gren. verte* 63 gr.	9 sept. 93	»	0.001	0.0016	Mouvements incoordonnés, surtout pour la nage.
	10 sept.				Idem.
	12 sept.				Encore un peu de faiblesse et d'incoordination.
	13 sept.				Guérie.
8. *Gren. verte* 65 gr.	9 sept. 93	»	0.0005	0.0008	
	10 sept.				Faiblesse, incoordination des mouvements surtout de la nage.
	14 sept.				Pas encore aussi vivace qu'avant, mais saute bien.
	16 sept.				Guérie.
9. *Gren. verte* 85 gr.	9 sept. 93	»	0.0017	0.002	
	10 sept.				Inerte, muscles et nerfs excitables.
	11 sept.				Quelques mouvements spontanés.
	12 sept.				Idem.
	13 sept.				Morte. Cœur diastolé.
10. *Gren. verte* 37 gr.	5 sept. 93	1/100	0.002	0.0055	
	6 sept.				Réagit encore, très excitable à l'électricité.
	7 sept.				Peu excitable. Combat très faiblement. Mort.
11. *Gren. verte* 48 gr.	5 sept. 93	»	0.003	0.0062	
	6 sept.				En résolution, muscles excitables ; nerfs à peine ; le cœur n'est pas dénudé.
	7 sept.				Morte. Rigide. Cœur systolé.

12. *Gren. verte* 40 gr.	5 sept. 93	»	0.004	0.01	
	6 sept.				Inerte, muscles contractiles, nerfs non excitables. Cœur bat lentement, mais régulier.
	7 sept.				Rigidité. Mort. Cœur systolé.
3. *Gren. verte* 43 gr.	8 sept. 93	1/200	0.001	0.0024	
	9 sept.				Inerte, sans réaction, muscles et nerfs excitables.
	10 sept.				Même état. Cœur bat.
	11 sept.				Morte, rigide. Cœur diastolé.
4. *Gren. verte* 21 gr.	8 sept. 93	»	0.0005	0.0024	
	9 sept.				Inerte, muscles à peine contractiles. Cœur arrêté S. V. D. O. Morte.

Extrait fluide d'aconit (Butin).

Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
Gren. verte	25 juill. 93	1/100	0.0025		Morte.
Gren. verte	25 juill. 93	»	0.002		Morte.
Gren. verte	25 juill. 93	»	0.001		Morte.
Gren. verte	25 juill. 93	»	0.001		Morte.
Gren. verte	26 juill. 93	1/200	0.0005		Très faible ataxique, ne peut se tenir en position normale. Ne peut nager, se retourne sur le dos.
	27 sept.				Idem.
(empoisonnée par teinture.)	1 août.				Guérie.
Gren. verte	26 juill. 93	»	0.00025		
	27 sept.				Faible, ataxique à un léger degré.
(emp. par teint.)	1 août				Guérie.

21.	*Gren. verte* forte taille	26 juill. 93	»	0.0005		
		27 juill.				Faible, ataxique, ne peut nager.
		1 août				Guérie. Cependant encore un peu faible.
22.	*Gren. verte* 68 gr.	21 sept. 93	1/200	0.0015	0.0022	
		22 sept.				Muscles et nerfs excitables; cœur bat encore.
		23 sept.				Cœur bat encore; inerte, inexcitable, nerfs et muscles inexcitables.
		25 sept.				Morte, rigide. Cœur plutôt diastolé.
23.	*Gren. verte* 32 gr.	21 sept. 93	»	0.0005	0.0015	
		22 sept.				Ataxique, croise les jambes, mais respire.
		23 sept.				Encore un peu ataxique, mais en voie de guérison.
		28 sept.				Encore ataxique. Guérit quelq. jours après.
24.	*Gren. verte* 62 gr.	21 sept. 93	»	0.001	0.0016	
		22 sept.				Faiblesse et ataxie peu prononcées.
		23 sept.				Guérie.
25.	*Gren. verte* 62 gr.	21 sept. 93	»	0.0015	0.0024	
		22 sept.				Grande faiblesse, ne se retourne pas. Muscles et nerfs excitables.
		23 sept.				En voie de guérison.
		24 sept.				Guérie.

Extrait fluide d'aconit n° 17 (non admis).

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
26.	*Gren. verte* 44 gr.	20 sept. 93	1/25	0.01	0.022	
		21 sept.				Morte, nerfs non excitables. Muscles à peine excitables. Cœur (Rigidité). S. V. D. O.

27. *Gren. verte* 42 gr.	20 sept. 93 21 sept.	»	0.01	0.023	Morte, nerfs non excitables, muscles à peine excitables, cœur rigidité S. V. D. O.
28. *Gren. verte* 67 gr.	20 sept. 93 21 sept. 23 sept.	»	0.005	0.0075	Peu impressionnée : saut un peu lourd ; légère ataxie. Guérie.
29. *Gren. verte* 32 gr.	20 sept. 93 21 sept. 22 sept. 23 sept.	»	0.005	0.015	Très faible, à peine à se retourner quand on la met sur le dos ; croise les jambes ; nage à peine. Amélioration. Guérie.
30. *Gren. rousse* moyenne	23 fév. 92 24 fév. 26 fév.	1/100	0.003 0.005		Bien portante. A peine affaiblie. Guérie.
31. *Gren. rousse* moyenne	29 fév. 92 1 mars	1/50	0.01		Très affaiblie ; mais excitable, nerfs excitables. Guérie.
32. *Gren. rousse* petite	29 fév. 92 1 mars	»	0.02		Morte rigide.
33. *Gren. rousse* moyenne	29 fév. 92 1 mars	»	0.008		Affaiblie, mais saute spontanément. Guérie.

Extrait duplex d'aconit (Pharmacopée Éd III).

Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
Gren. verte 33 gr.	14 sept. 93 15 sept. 20 sept.	1/200	0.0015	0.004	Faiblesse et ataxie. Guérie.

35.	*Gren. verte* 50 gr.	14 sept. 93	»	0.002	0.004	
		15 sept.				Faiblesse, a peine à se retourner.
		16 sept.				Idem. Ne peut se retourner, nage difficile.
		20 sept.				Guérie.
36.	*Gren. verte* 80 gr.	14 sept. 93	»	0.0025	0.003	
		15 sept.				Affaissée, ne respire pas, réagit quand on la pince.
		16 sept.				N'est plus mécaniquement excitable, nerfs et muscles excitables par l'électricité. Cœur bat.
		18 sept.				Morte, rigide.
37.	*Gren. verte* 33 gr.	7 sept. 93	»	0.001	0.003	
		8 sept.				Faiblesse et ataxie des mouvements. Nerfs et muscles excitables.
		9 sept.				En voie de guérison.
		10 sept.				Presque guérie. La nage n'est cependant pas encore normale.
38.	*Gren. verte* 40 gr.	7 sept. 93	»	0.0005	0.00125	
		8 sept.				Peu atteinte ; cependant les mouvements des membres postérieurs sont moins coordonnés ; elle croise les jambes l'une sur l'autre au lieu de sauter, nage difficile.
		14 sept.				Guérie.

Extrait duplex d'aconit (Butin).

No de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
39.	*Gren. verte* 52 gr.	25 sept. 93	1/100	0.002	0.004	
		26 sept.				Presque inerte que

					ques mouvements spontanés avec contractions fibrillaires quand on l'excite. Nerfs, muscles, moelle excitables.
	28 sept.				Très faible, a cependant quelques mouvements spontanés des yeux, muscles excitables, nerfs et moelle non excitables.
	30 sept.				Morte.
10. *Gren. verte* 16 gr.	25 sept. 93	»	0.001	0.006	
	26 sept.				Inerte, nerfs et muscles excitables, moelle peu excitable.
	28 sept.				En voie de guérison, mais reste faible et ataxique.
	30 sept.				Guérie, le saut est peut-être encore un peu ataxique.

Extrait duplex d'aconit (Butin) filtré).

Nos de reg.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
11.	*Gren. verte* 13 gr.	25 sept. 93	1/200	0.0006	0.004	
		26 sept.				Inerte, muscles excitables, nerfs et moelle non excitables.
		28 sept.				Morte.
12.	*Gren. verte* 38 gr.	25 sept. 93	»	0.001	0.0026	
		26 sept.				Muscles excitables ; nerfs peu excitables, moelle non excitable.
		28 sept.				Morte.

Teinture de racine d'aconit (Pharmacopée Éd. III).

No de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
43.	*Gren. verte* 65 gr.	18 sept. 93	1/20	0.01	0.016	A peine impressionnée, cependant un peu faible.
		22 sept.				Guérie.
44.	*Gren. verte* 21 gr.	18 sept. 93	»	0.01	0.05	
		19 sept.				Faiblesse extrême, ne réagit pas spontanément, nerfs et muscles excitables : respire encore faiblement.
		22 sept.				Guérie.
45.	*Gren. verte* 33 gr.	18 sept. 93	»	0.02	0.06	
		19 sept.				Ataxie, nage difficile.
		22 sept.				Guérie.
46.	*Gren. verte* 20 gr.	18 sept. 93	»	0.02	0.1	
		19 sept.				Faiblesse, nage impossible, nerfs et muscles excitables.
		20 sept.				En voie de guérison.
		22 sept.				Guérie.
47.	*Gren. verte* 47 gr.	15 sept. 93	1/40	0.01	0.02	
		16 sept.				Peu impressionnée, mouvements lents, elle saute moins bien qu'avant l'injection.
		19 sept.				Guérie.
48.	*Gren. verte* 43 gr.	15 sept. 93	»	0.015	0.03	
		16 sept.				Mouvements légèrement ataxiques, nage mal.
		19 sept.				Guérie.
49.	*Gren. verte* 60 gr.	19 sept. 93	1/10	0.03	0.05	
		20 sept.				Faible, nage mal, mais encore valide.
		21 sept.				Presque guérie quoique un peu faible.
		22 sept.				Guérie.

0. *Gren. verte* 15 gr.	19 sept. 93	»	0.03	0.20	Faible, ne peut se retourner, croise les jambes.
	20 sept.				Inerte, muscles excitables, nerfs non excitables. Cœur rigide. S. V. D. O. Morte.
1. *Gren. verte* 30 gr.	19 sept. 93	»	0.04	0.14	Inerte, muscles et nerfs excitables.
	20 sept.				Muscles et nerfs non excitables. Cœur rigidité. S.V. D. O. Morte.
2. *Gren. verte* 75 gr.	19 sept. 93	»	0.04	0.052	Faible, ne peut se retourner, nerfs et muscles excitables.
	20 sept.				Excitable au pincer, ne respire pas, ne nage pas.
	21 sept.				Reprend quelq. mouvements, nerfs et muscles excitables.
	23 sept.				En voie de guérison. mais encore faible.
	28 sept.				Encore faible, ataxiq.

Teinture de racine d'aconit 1 : 10 (Butin).

Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
Gren. verte forte taille	1 août 93	1/20	0.005		
	2 août				Faible, ataxique. Nage difficile.
	8 août				Guérie.
Gren. verte taille moyenne	4 août 93	1/40	0.005		
	5 août				Incoordination notabl.
	8 août				Guérie.
Gren. verte taille moyenne	4 août 93	»	0.0025		
	5 août				Incoordinat., faiblesse.
	8 août				Guérie.

56.	*Gren. verte* petite	4 août 93	»	0.01		Faiblesse et ataxi Cœur dénudé, est irr gulier, souvent pl sieurs battements d oreillettes pour une d ventricule.
		5 août				Cœur bat très faibl ment. Nerfs excitable

Teinture de feuille fraîche ou alcoolature d'aconit.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
57.	*Gren. rousse*	13 avril 89	1 : 1	1 cc.		
		3 h. 5		Teint. évaporée et dissoute.		
		3 h. 15				Faiblesse.
		3 h. 30				Inertie, contracti fibrillaires des mus mouv. spontan. enc possibles, respir. s pendue.
		4 h. 40				Inertie complète. N et moelle excitable
		5 h.				Nerfs non excitab Muscles excitabl. C arrêté en diast Mort.
58.	*Gren. rousse*	10 avril 89	1 : 1	0.50		
		3 h.		Teint. évaporée et dissoute en eau.		
		3 h. 15				Respiration suspen
		3 h. 25				Faiblesse, ne se tourne pas.
		3 h. 40				Inertie, contrac fibrillaires.
		4 h. 30				Cœur arrêté en tole. Nerfs et m excitables, moel gèrement excit.

Gren. rousse petite	18 avril 89 3 h.	1 : 1	1 cc. Teint. évaporée et redissoute en eau		
	3 h. 25				Grande faiblesse, exécute encore quelques sauts.
	3 h. 45				Inerte. Cœur ralenti, faible.
	3 h. 50				Moelle légèrement excitable.
	4 h. 40				Cœur arrêté, diastole. Nerfs peu excitables, muscles excitab. Mort.
Gren. rousse très amaigrie 25 gr.	14 oct. 93 11 h. 35	1/5	0.10	0.40	
	3 h. 15				Affaiblie, réagit mal, cœur bat. L'alcool joue un rôle anesthésiant qui trouble les résult^s^.
	16 oct.				Guérie.
	2 h. 40	1 : 1	0.25 Evaporée et dissoute dans eau.	1.	
	4 h.				Inerte, réagit peu aux excitat. mécaniques.
	17 oct.				Excitable quoique encore un peu faible.
	18 oct. 11 h.	Evapor. et diss. dans eau	0.49	1.6	Guérie.
	3 h.				Inerte, moelle, nerfs, muscles excitab. Cœur. arrêt S. V. D. O. Mort.
Gren. verte 58 gr.	16 oct. 93 3 h.	1 : 1	0.25 Evaporée et dissoute dans eau. Même solution que la précéd.	0.43	
	4 h.				Faible, respire encore, réagit bien aux excitations.
	17 oct.				Morte, nerfs non excitables. Muscles excitables. Cœur arrêté. S. V. D. O.

62.	*Gren. verte* 15 gr.	18 oct. 93 11 h. 3 h.	Evapor. et dissoute	0.10	0.66	Faible, inerte, ré encore, cœur ar Mort.
63.	*Gren. verte* 31 gr.	18 oct. 93 11 h. 3 h.	Evaporée et dissoute dans eau	0.20	0.66	Faible et inerte, réagit encore et est citable par l'électri Mort.

2. RATS

Aconitine Duquesnel.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
64.	*Rat adulte* 245 gr.	2 mars 92 4 h.	1/5000	0.0002	0.00008	
		4 h. 15				Pousse quelques Mouvts de déglut
		4 h. 26				Dyspnée. Pas de vation.
		4 h. 28				Convulsions, co sions, sauts, cris.
		4 h. 30				Mort.
65.	*Rat jeune* 100 gr.	1 mars 92 3 h. 50		0.00025 1 granule		
		3 h. 55				Salivation.
		4 h.				Dyspnée grave, rauques.
		4 h. 8				Mort.
66.	*Rat jeune* 100 gr.	1 mars 92 4 h. 8		0.00013 1/2 granule		
		4 h. 25				Salivation, mou de regurgitation.
		4 h. 40				Salivation, dys cris, convulsions, en 32 minu es.

Rat adulte	13 juin 90	0.00025	
	4 h. 25	1 granule	
	4 h. 35		Un peu de dyspnée.
	5 h. 5		Dyspnée, efforts de dégurgitation, mâchonnement.
	5 h. 30		Faiblesse, dyspnée, cris.
	5 h. 32		Convulsions cloniques, dyspnée intense, cris rauques.
	6 h.		Mort. Cœur arrêté en diastole. Sciatique encore excitable.

Extrait fluide d'aconit n° 1 (adopté Pharmacopée, Éd. III).

Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
Rat	11 janv. 92				
taille moyen.	3 h. 40	1/10	0.05		
	4 h. 5				Salivation, baisse les oreilles, grimace.
	4 h. 19				Forte dyspnée, ouvre la bouche en faisant des efforts d'inspiration, cris, qqes bonds.
	4 h. 20				Convulsions, affaissement général, tombe sur le flanc, le cœur est diastolé et offre des mouvem. fibrillaires.
Rat jeune	15 fév. 92	1/10	0.05		De suite signes de faiblesse.
100 gr. env.	4 h.				
	4 h. 20				Affaiblissement augmente, salivation.
	4 h. 25				Grimaces, cris, tire la langue, dyspnée.
	4 h. 30				Cyanose, dyspnée, salivation, grimaces, cris, pupille contractée, faiblesse très grande.
	4 h. 50				Convulsions. Mort.

70. *Rat jeune* 100 gr. env.	16 fév. 92			
	3 h. 40	1/10	0.025	
	4 h. 10			Salive, grimaces ge sements.
	4 h. 15			Saute, gémit, viol dyspnée. Mort.
71. *Rat jeune* 100 gr. env.	17 fév. 92			
	3 h. 40	1/10	0.01	
	4 h. 10			Dyspnée, salivati grognements.
	4 h. 12			Grimaces dyspnéiq ouvre la bouche respirant, en gri çant, spasmes lar
	4 h. 30			Dyspnée intense. M Cœur systolé.
72. *Rat jeune* 100 gr. env.	22 fév. 92			Bien portant, re
	3 h. 16	1/100	0.003	d'injections d'alco ture d'aconit.
A reçu alcoolature aconit 16 et 20 fév.	3 h. 30			Grimace et sali dyspnée.
	3 h. 39			Convulsions, dy intense.
	3 h. 40			Mort, cœur plutôt tolé avec frémisse
73. *Rat jeune* 90 gr. env. A.	22 fév. 92			
	3 h. 30	1/100	0.0025	
	3 h. 40			Malade, affaissé, mace, salive.
	3 h. 50			Dyspnée, soubr saute sur place.
	4 h. 34			Laissé dyspnéi malade.
	23 fév.			Trouvé mort.
74. *Rat jeune* 90 gr. B. frère de A. tué par 0.0025	22 fév. 92	1/100	0.0015	
	23 fév.			Bien portant.

5. *Rat jeune* 115 gr.	29 fév. 92			
	3 h. 55	1/100	0.0025	
	4 h. 45			Très malade, dyspnée intense, grimace.
	5 h. 5			Même état.
	1 mars			Guéri.
6. *Rat jeune* 100 gr.	27 fév. 92			
	3 h. 6	1/100	0.0025	
	3 h. 40			Malade, cris rauques, dyspnée.
	28 fév.			Guéri.

Extrait fluide aconit 17 (non admis).

Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
1. *Rat* taille moy.	11 janv. 92				
	4 h.	1/10	0.05		
	4 h. 25				Un peu d'inquiétude et de salivation.
	12 janv.				Trouvé mort.
2. *Rat jeune* 100 gr. env.	15 fév. 92				
	4 h.	»	0.05		
	4 h. 30				Abattement, gêne de la marche.
	4 h. 45				Grimace, dyspnée, quelques mouvements convulsifs.
	5 h. 15				Dyspnée intense, grimaces, salivation.
	5 h. 30				Mort.
Rat jeune 100 gr.	27 fév. 92	1/20	0.015		Très légers symptômes d'affaissement.
	28 fév.				Guéri.
Rat jeune 100 gr.	27 fév. 92	»	0.016		Légers symptômes de dyspnée.
	28 fév.				Guéri.
Rat jeune	24 fév. 92	1/50	0.008		Pas d'effet notable.
	25 fév.		0.01		A peine malade.
	26 fév.				Guéri.

82.	*Rat jeune* 100 gr.	23 fév. 92	»	0.004	Pas d'effet.
		24 fév.		0.004	Pas d'effet.
		25 fév.		0.016	Crise de convulsio mort.
83.	*Rat jeune* 100 gr.	29 fév. 92	1/20	0.016	Dyspnée et mal graves.
		1 mars			Guéri.
				0.025	Salivation, dyspné tense.
		2 mars			Trouvé mort.
84.	*Rat* 125 gr.	29 fév. 92	»	0.016	Peu d'effet.
		1 mars		0.03	Dyspnée, accidts Mort.
85.	*Rat* 115 gr.	29 fév. 92			
		4 h.	»	0.04	
		5 h. 15			Dyspnée intense, vation, cris.
		5 h. 20			Accidents graves, vulsions, cris, mes laryngés.
		5 h. 30			Mort.

Teinture de racine d'aconit.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
86.	*Rat jeune* 74 gr.	18 oct. 93	Evaporée et dissoute	0.30	0.40	
		4 h. 30				
		5 h.				Dyspnée.
		19 oct.				Mort dans la nui
87.	*Rat jeune* 67 gr.	18 oct. 93				
		4 h. 50	»	0.50	0.75	
		5 h.				Dyspnée intense, dents graves, gri Convulsions type
		5 h. 10				Mort.
88.	*Rat jeune* 92 gr.	20 oct. 93				
		11 h.	»	0.10	0.11	
		3 h.				Très malade, dy intense, se tient peine sur ses ja salivation, cyano
		5 h.				Même état.
		21 oct.				Guéri.

Teinture de feuille fraîche ou alcoolature d'aconit.

N°	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
1.	*Rat jeune* 100 gr. envir.	11 avril 89		0.33		
		3 h. 35		Evaporée et dissoute		
		3 h. 50				Rien d'appréciable.
		3 h. 55		0.33	0.67	
		3 h. 58				Mâchonnement, salivation.
		4 h. 2				Cris, baisse les oreilles, salive, grimaces, dyspnée grave, convulsions.
		6 h. 40				Laissé vivant. Trouvé mort le lendemain.
	Rat jeune 100 gr. envir.	15 avril 89		1.	1.	
		3 h. 28		Evaporée et dissoute		
		3 h. 30				Salivation.
		3 h. 45				Grimaces, contorsions, baisse les oreilles, dyspnée intense, contorsions des pattes.
		3 h. 57				Mort.
	Rat jeune 70 gr.	14 oct. 93				
		11 h. 45	1/3	0.05	0.07	
		3 h.				Rien d'appréciable.
	Rat jeune 73 gr.	14 oct. 93				
		3 h. 30	1/3	0.10		Rien d'appréciable.
		4 h. 15				» »
		4 h. 20		0.20		» »
		5 h.			0.42	Troubles violents de la respiration, dyspnée, pas de salivation.
		15 oct.				Guéri.
		16 oct.	1 : 1	0.50	0.68	
		2 h. 35		Evaporée et rediss. dans eau		
		3 h. 20				Salivation, dyspnée, grimaces, cris.
		5 h.				Tout à fait mal, laissé agonisant.
		17 oct.				Trouvé mort.

93.	*Rat jeune* 85 gr.	16 oct. 93	1 : 1	0.40	0.47	
		3 h.		Evaporée et dissoute dans eau		
		5 h.		Même solution que la précéd.		Malade, dyspnée dérée, salivation.
		17 oct.				Guéri.

Alcoolature d'aconit des pharmacies de Genève

(alcoolature Kraft).

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
93	*Rat jeune*	16 fév. 92	1/10	0.05		Rien.
bis.	100 gr.	17 fév.				
		3 h. 20	1/5	0.10	0.30	Rien d'appréciable
		3 h. 50	»	0.10	0.30	
		4 h.			0.30	Rien de net.
		4 h. 14	»	0.10	0.30	Rien d'appréciable
		18 fév.	(Alcoolature Gœtz).			
		3 h.	1/5	0.10	0.28	
		3 h. 50		0.08	0.28	
		4 h. 32		0.10	0.28	Pas de sympt. net

3. COCHONS D'INDE

Aconitine de Duquesnel.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
94.	*Coch. d'Inde* 170 gr.	2 mars 92	0.50	0.0001	0.00005	
		4 h.	eau			
		4 h. 5				Début des acciden
		4 h. 10				Salivation, regur tion brunâtre, dy
		4 h. 12				Mort.
95.	*Coch. d'Inde* 165 gr.	2 mars 92	0.15	0.000025	0.000015	
		4 h. 20				
		4 h. 30				Salivation, dyspn
		4 h. 35				Respiration artifici Mort.

6. *Coch. d'Inde* 155 gr.	3 mars 92	0.25	0.000006	0.000004	A reçu 1/40 de granule soit 1/60 de milligr.
	3 h. 30	(Un granule d'1/4 millig. diss. dans 10 cc. eau.)			
	4 h. 10				Salivation, regurgitation, grimaces, très affaibli.
	4 h. 30				Guéri.
7. *Coch. d'Inde* 250 gr.	16 août 89				Trachéotomie, vague, isolé.
	4 h.		0.0005 2 granules	0.0002	Respiration artificielle, thorax ouvert.
	4 h. 10				Vague paralysé, brachial excitable.
	4 h. 15				Cœur faible, mou, diastolé, mouv. vermiculaires, brachial excitable.
	4 h. 20				Mort, brachial encore excitable.
8. *Coch. d'Inde* 150 gr.	2 août 89		0.00025	0.00017	
	3 h. 40		1 granule 1/4 gr.		
	3 h. 46				Mâchonnement, salivation, efforts de dégurgitation, grimaces.
	3 h. 47				Tombe sur le flanc, se tord en renversant les pattes postérieures.
	3 h. 50				Convulsions, cris.
	3 h. 55				Mort. — L'ouverture montre que le cœur offre encore quelques battements.
9. *Coch. d'Inde* 200 gr.	2 août 89		0.0005		
	4 h. 20		2 granules		Respiration artificielle. Salivation, mâchonnement, contorsions convulsions.
	4 h. 27				Le cœur paralysé n'offre que quelques frémissements. Mort

Extrait fluide d'aconit n° 1.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
100.	*Coch. d'Inde* 380 gr.	17 nov. 92 3 h.	1/200	0.003	0.0008	
		3 h. 30				Malade, signes caractéristiques, contors salivation, cris.
		4 h. 15				Mort.
101.	*Coch. d'Inde* 300 gr.	17 nov. 92 3 h. 10	»	0.004	0.001	
		3 h. 40				Malade, grimace, live, etc.
		4 h. 25				Mort.
102.	*Coch. d'Inde* 209 gr.	18 nov. 92 11 h. 45	»	0.001	0.0005	Mort.
103.	*Coch. d'Inde* 760 gr.	18 nov. 92	»	0.004	0.0005	Mort.
104.	*Coch. d'Inde* 680 gr.	4 avril 92 4 h. 3	1/200	0.004		Section 2 vagues.
		4 h. 35		0.001		Dyspnée, mâchon ments, ne salive p
		4 h. 42		0.0025		
		4 h. 55		0.005		Mâchonnement, mace en baissant oreilles.
		5 h. 10		0.005 (péritoine)		Dyspnée intense médiate, salivation
				en tout 0.0175	0.0025	gère. Mort.
105. Comparé à alcoolature. n° 117	*Coch. d'Inde* 180 gr.	20 fév. 92 3 h. 50	1/10	0.03	0.017	
		3 h. 57				Convuls., mort. C S. V. D. O.
106. Id.	*Coch. d'Inde* 280 gr.	20 fév. 92 4 h.	1/20	0.005	0.002	
		4 h. 15				Salivation, dyspnée tense, convulsions.
		4 h. 20				Mort.

107. *Coch. d'Inde* 210 gr.	31 mars 92	1/200	0.0025	0.0012	
	3 h. 10				
	3 h. 25				Début des accidents, mouvements de tête, salivation, contorsions, faiblesse.
	3 h. 30				Convulsions asphyxiques, collapsus.
	3 h. 40				Mort.
108. *Coch. d'Inde* 170 gr.	22 fév. 92	1/100	0.0025	0.0014	
1 cmcc de la 20 fev. 9 alcoolat. 0.25 (117)	3 h. 13				
	3 h. 40				Symptômes bien accusés, grimaces, dyspnée, salivation.
	4 h. 15				Convulsions.
	4 h. 25				Mort.

Extrait fluide n° 17 (non accepté).

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
109.	*Coch. d'Inde* 187 gr.	16 nov. 92	1/50	0.006		Pas d'effet notable.
		17 nov.		0.01	0.005	Mort rapide.
110.	*Coch. d'Inde* 175 gr.	16 nov. 92	»	0.02	0.011	Mort rapide.
111.	*Coch. d'Inde* 627 gr.	16 nov. 92	»	0.04	0.007	Mort rapide.
112.	*Coch. d'Inde* 770 gr.	17 nov. 92	»	0.06	0.0062	Mort.

Teinture de feuille fraîche ou alcoolature d'aconit.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
113.	*Coch. d'Inde* jeune	9 avril 89		0.50		
		3 h. 10		Evaporé et dissout		
		3 h. 15				Agitation, hérissé, mâchonne, couche les oreilles.
		3 h. 20				Salivation, grimaces, mâchonnement, se gratte le museau.
		3 h. 26				Dyspnée, tombe sur le flanc.
		3 h. 32				Agonie. Mort.

114.	*Coch. d'Inde* jeune	9 avril 89	0.25	
		3 h. 40	Evaporé et dissout	
		3 h. 50		Agitation, tremblottement, salivation, mouvements de dégurgitation.
		4 h. 7		Dyspnée intense, renversement des membres postérieurs.
		4 h. 15		Mort.
115.	*Coch. d'Inde* jeune	8 avril 89	0.50	
		3 h. 40	teinture	
		3 h. 50		Salivation, dégurgitation, se gratte le museau.
		4 h. 5		Contractions toniques des membres postér.
		4 h. 10		Dyspnée, mucosités bronchiques, salivat.
		4 h. 15		Mort. Sang noir. Pas de raie de méthémoglobine.
116.	*Coch. d'Inde* jeune	8 avril 89	1.	
		3 h. 40	teinture	
		3 h. 55		Salivation, dyspnée.
		4 h. 5		Convulsions, abond salivation, dyspnée intense.
		4 h. 15		Mort. Sang noir, pas de méthémoglobine.

Alcoolature d'aconit (Pharmacie de Genève).

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
117.	*Coch. d'Inde* 170 gr.	20 fév. 93	1/5	0.10	0.15	
		3 h. 46	eau			
Comparé aux Extr.		4 h. 20		0.10		
		4 h. 25		0.05		
				En tout 0.25		
		4 h. 45				Salivation, mâch. me

	ment. grimaces, spasm. laryngé, sécrétion nasale, salivaire et bronchique.
5 h.	Eternuements, sauts, cris, convulsions.
5 h. 30	Amélioration, ne salive plus. Guéri. (Tué le 22 fév. par Extrait aconit 1) (exp. 105).

Résumé.

Ces diverses recherches me permettent de dresser le tableau suivant représentant la toxicité relative des diverses préparations d'aconit que j'ai étudiées et de les comparer entre elles. C'est surtout le rat qui m'a fourni les résultats les plus comparables. Les expériences faites chez la grenouille ont aussi confirmé les chiffres obtenus chez le rat. J'ai fait observer que la grenouille verte m'a paru plus sensible que la rousse, inversement à ce qui se passe pour les préparations de digitale. Quant au cochon d'Inde, sa sensibilité à l'aconit est très grande et les doses obtenues pour le rat et la grenouille doivent être notablement diminuées.

J'ai dans ce tableau rapporté à 100 grammes d'animal la dose toxique, considérant que le résultat est ainsi plus exact. Dans mes recherches sur la digitale, j'avais négligé trop souvent de prendre le poids des animaux expérimentés et surtout des grenouilles pour dresser la dose toxique par 100 grammes.

Rapport des diverses préparations du groupe aconit.

Dose toxique pour 100 grammes d'animal.

	Aconiline Duquesnel	Extrait fluide N° 1 admis	Extrait fluide N° 17 non admis	Extrait Duplex admis	Teinture du bulbe 1/10 admis	Teinture de feuille alcoolature admis
Grenouille	0.0001 à 0.0002	0.002 à 0.003	0.02 à 0.03	0.003 à 0.004	0.1 à 0.2	0.67
Rat	0.00006 à 0.00013	0.002 à 0.003	0.02 à 0.03			0.67
	1/4 à 1/2 granule					
Cochon d'Inde ...		0.0005	0.005			0.20

On peut juger par ce tableau de l'énergie toxique de l'extrait fluide d'aconit qui a été admis dans notre nouvelle pharmacopée. Cette énergie doit rendre les praticiens très prudents dans l'administration de ce médicament qui doit être considéré comme dangereux et être réservé pour les cas exceptionnels dans lesquels on prescrit l'aconitine de Duquesnel dont il égale presque l'énergie. Chez le rat de 100 gr., $^1/_4$ de granule à $^1/_2$ granule de Duquesnel renfermant comme on le sait $^1/_4$ de milligr. d'aconit est la dose toxique. Cette dose représente donc $^1/_8$ à $^1/_{16}$ de milligr. d'aconitine.

L'extrait fluide tue le rat de 100 gr. à la dose de 0,002 à 0,003 qui correspond par conséquent à $^1/_4$ ou $^1/_8$ de granule de Duquesnel soit $^1/_8$ à $^1/_{16}$ de milligr. d'aconitine.

Il est encore plus utile de comparer cet extrait fluide avec la teinture de feuille ou alcoolature d'aconit dont on fait un si grand abus à Genève.

La dose de 0,002 à 0,003 d'extrait correspond à 0,67 d'alcoolature. Mes expériences assez nombreuses m'ont amené toujours à peu près à ce résultat. J'ai eu l'occasion d'examiner des alcoolatures d'aconit de plusieurs pharmacies de Genève qui se sont montrées d'une activité tout à fait comparable à celle de M. Keller. Or 0,67 d'alcoolature d'aconit représentent une dose moyenne de ce médicament administré habituellement à la dose de 15 à 20 gouttes : 0,67 égalant environ 13 à 14 gouttes.

L'extrait fluide à la dose de 0,002 à 0,003 correspond à cette dose de 13 à 14 gouttes ; il est par conséquent environ 223 fois plus énergique que l'alcoolature employée habituellement à Genève. 20 gouttes d'alcoolature d'aconit sont représentées approximativement par $^1/_{10}$ de goutte d'extrait fluide. Ces chiffres sont de nature, je le pense, à inspirer des craintes au praticien auquel je conseille de ne pas atteindre les doses qui ont été indiquées comme maximales, avant que cette forme médicamenteuse soit mieux connue, par des expériences cliniques conduites avec grande prudence.

D'après mes expériences, l'extrait duplex n'offrirait pas une valeur toxique aussi grande, mais serait d'une activité moitié moindre. Il représente cependant encore un médicament *très* si ce n'est *trop* actif.

Quant à la teinture de bulbe, sa valeur toxique est certainement plus élevée que celle de la teinture de feuille, elle est au moins six à sept fois plus forte, puisque 0,10 de teinture de

bulbe sont équivalents à 0,67 de teinture de feuille. Cette teinture devrait être dix fois moins forte que l'extrait fluide puisque elle est faite à 1 : 10, tandis que l'extrait est à 1 : 1. Or dans mes expériences sa valeur a été inférieure à ce titre ; chez les grenouilles, la teinture de bulbe a offert une valeur 100 fois plus faible. J'ajouterai que ces expériences ont été faites avec de la teinture dissoute dans de l'eau et que la présence de l'alcool pourrait être accusée d'avoir troublé les résultats si des expériences faites avec la teinture évaporée et redissoute dans l'eau n'avaient confirmé les premières.

Les doses qui ont été adoptées dans la nouvelle pharmacopée helvétique (édition III) pour ces substances sont les suivantes :

Doses admises dans la pharmacopée. Éd. III.

	Pro dosi.	Pro die.
Extrait fluide de bulbe d'aconit	0.01	0.03
Extrait duplex de bulbe d'aconit	0.005	0.015
Teinture de bulbe d'aconit. 1 : 10	0.25	1 g.
Teinture de feuille fraîche ou alcoolature	1 g.	3 g.
Racine d'aconit	0.1	0.5 g.
Feuille d'aconit	0.1 g.	0.5 g.

D'après ce que j'ai dit plus haut en analysant mes expériences, la dose maximale de l'extrait fluide paraît très élevée si toutefois tous les extraits fluides qui seront préparés d'après la formule indiquée offrent l'énergie de celui que m'a fourni M. Keller. J'ai montré qu'une préparation extrait fluide n° 17, préparé par M. Keller, de la même façon, mais avec des bulbes de moins bonne provenance, offrit une toxicité dix fois moindre.

On sait d'ailleurs que les différents aconits offrent de grandes variétés dans leur richesse en principes actifs et par conséquent dans leur énergie toxique, selon l'espèce, selon l'époque de la récolte et selon leur distribution géographique.

Les doses admises ont été fixées notablement moindres que celles d'autres pharmacopées, mais on peut se demander si l'extrait fluide en particulier peut être prescrit sans danger à la dose qui est admise par le codex.

Il est bon en tous cas de rendre les praticiens circonspects relativement au danger que présentent plusieurs de ces préparations.

L'alcoolature de la plante fraîche est fréquemment fournie à Genève par les pharmaciens, sans ordonnance de médecin; il faut en tous cas que les pharmaciens se gardent de livrer sans ordonnance les préparations faites avec la racine d'aconit.

Ce n'est point pour proscrire de la thérapeutique l'aconit, que j'attire l'attention de mes confrères sur le danger de certaines préparations de cette plante, mais c'est dans le but de démontrer que si c'est un médicament utile en quelques circonstances, c'est aussi un médicament dangereux, fort capable de produire des accidents redoutables. Les préparations telles que les extraits fluide et duplex, les teintures de bulbe qui sont d'une énergie très puissante sont d'autant plus redoutables et les médecins doivent être très circonspects à leur égard dans leurs formules.

Dissertation inaugurale. Université de Genève, février 1894.

INFLUENCE DU RÉGIME LACTÉ

SUR

L'ÉLIMINATION PAR LES URINES DE L'ACIDE SULFURIQUE

Des sels minéraux et des éthers organiques

Par Ludovico MATTEODA.

L'acide sulfurique des éthers organiques de l'urine est en relation avec le dédoublement putride de l'albumine dans l'intestin. Il résulte de ce processus des phénols, de l'indol, du scatol qui, pour une large part s'unissent avec l'acide sulfurique, et passent dans l'urine à l'état d'éther-sulfates : phénylsulfates, indoxylsulfate, scaloxylsulfates alcalins, etc.

La proportion de ces combinaisons, qu'on appelle souvent acides sulfo-conjugués, mais qu'il est plus exact de dénommer éther-sulfates, nous sert donc à apprécier l'intensité des décompositions putrides qui se produisent dans l'intestin.

Chercher si la quantité de ces éther-sulfates est diminuée par le régime lacté, tel a été plus particulièrement le but de notre travail.

Nous avons cru utile avant d'entrer directement dans l'examen de notre sujet de passer en revue les travaux épars çà et là, ayant rapport à l'acide sulfurique des sels minéraux et des éthers organiques, et cela d'autant plus, qu'un résumé complet qui puisse nous donner une idée exacte de l'importance du sujet n'a pas encore été fait jusqu'à maintenant.

L'acide sulfurique de l'urine se trouve combiné comme sel minéral et comme éther organique. Il y a encore du soufre dans l'urine qui est un acide amidoethylsulfonique, dans la cystine, etc. Le soufre de ces dernières combinaisons ne peut être dosé à l'état de So^4H^2 qu'après une oxydation préalable; on l'a parfois désigné sous le nom de soufre neutre. Nous ne nous

occuperons dans ce travail que de l'acide sulfurique des sulfates minéraux et des éther-sulfates.

D'après Reinard et Velden le rapport entre l'acide sulfurique des sels minéraux et l'acide sulfurique des éthers organiques est de 1 : 0,0708 (minimum) à 1 : 0,1412 (maximum) 1 : 0,1060 (moyenne).

La quantité d'acide sulfurique en combinaison dans la taurine est de 50 fois moins considérable que l'acide sulfurique de sels minéraux.

Nous allons examiner les travaux relatifs à l'acide sulfurique de l'urine dans ses différentes combinaisons :

1° Chez un organisme normal.

2° Dans les différentes maladies.

3° Après l'ingestion de certaines substances de la série aromatique.

4° Suivant les différents régimes alimentaires.

EXPOSÉ HISTORIQUE

I. Acide sulfurique de l'urine dans ses différentes combinaisons, éliminé par un organisme normal.

L'homme bien portant élimine en 24 heures, gr. 1.50 à 2.50 d'acide sulfurique. Gruner donne comme moyenne, d'après ses expériences sur 7 jeunes gens bien portants, gr. 2.094.

En rapportant ces quantités au poids du corps, le même auteur a trouvé :

	maximum	gr.	3.73
pour 100 kg.	minimum	»	0.85
	moyenne	»	3.19
pour 100 centim.	maximum	gr.	1.35
de la longueur du corps	minimum	»	1.04
	moyenne	»	1.18

Clare donne comme moyenne : gr. 2.288.

Neubauer fit des recherches sur l'urine de deux hommes sains : il trouva comme moyenne de 17 jours chez le premier, gr. 2.48, chez le second, gr. 2.27.

Toutes ces moyennes comprennent le total de l'acide sulfurique combiné dans les sels minéraux et dans les éthers organi-

ques : c'est donc une quantité trop forte de laquelle il faut retrancher environ un dixième qui nous représente les éther-sulfates.

Si les quantités d'acide sulfurique sont variables chez les différentes personnes, elles le sont aussi dans l'urine d'une même personne suivant les heures de la journée.

D'après de Velden la quantité moyenne d'acide sulfurique éliminée par heure étant de gr. 0,09, on a un maximum de gr. 0,103 dans l'après-midi, tandis que le soir ce chiffre tombe à gr. 0,07 et le matin à gr. 0,063.

Heure	Quant. d'urine	Densité	Acide sulfurique
7 h. soir	700	1020	1,4896
8 h. matin	350	1017	0,9520
12 h. midi	175	1015	0,3111
Total :	1225		2,7527
7 h. soir	700	1021	1,4784

Ce dernier dosage provient de l'urine du lendemain émise à partir de midi.

On voit donc que c'est après le principal repas qu'augmente la quantité d'acide sulfurique excrétée ; puis elle diminue jusqu'au moment du repas du jour suivant.

Si l'on divise le chiffre qui nous donne la quantité d'acide sulfurique des sels minéraux, sous forme de SO_4Ba (et que l'on désigne pour plus de simplicité par A), par celui de l'acide sulfurique qui se trouve combiné dans les éthers organiques (et que l'on appelle B), nous aurons le rapport entre les deux combinaisons. Plus la quantité B sera petite, si A demeure constant plus le rapport A : B sera élevé et vice-versa.

Ce rapport A : B est très variable d'après les expériences de Baumann et Herter : en effet chez l'homme ils ont trouvé pour le rapport A : B les valeurs suivantes :

27,0 ; 17,0 ; 12,9 ; 11,0 ; 7,7 ; 6,7 ; 4,4 ; 4,2.

Le rapport moyen généralement admis est 10 (De Velden) ; ce qui signifie que l'acide sulfurique des sels minéraux est dix fois plus abondant dans l'urine que celui des éther-sulfates.

I. — Acide sulfurique de l'urine éliminé dans les différentes maladies.

es opinions des divers auteurs sur la quantité d'acide sul-

furique éliminée dans les différentes maladies sont très variables.

Vogel, Heller, pensent que toute pyrexie s'accompagne d'une exagération dans la production des sulfates.

Bence-Jones dit que dans toutes les maladies où le système musculaire est atteint (névroses convulsives, chorée, affections cérébrales avec mouvements désordonnés), il y a production exagérée des sulfates.

Fürbringer nous donne comme moyenne dans les différentes maladies le tableau suivant :

	DIÈTE				RÉGIME TONIQUE	
	FIÈVRE		PAS DE FIÈVRE		PAS DE FIÈVRE	
	So^3 p.1000	So^3 p.jour	So^3 p.1000	So^3 p.jour	So^3 p.1000	So^3 p.jour
Pneumonie aiguë.	2.05	3.51	1.23	1.47	1.43	2.25
Myélite aiguë....	2.19	2.62	0.88	1.52	1.95	2.33
Fièvre interm...	0.90	1.81	0.66	1.24	1.05	2.22
Fièvre rémittente	1.88	2.07	1.04	1.39		
Scarlatine.....	2.62	2.30	0.72	0.86	1.00	1.05
Typhus abdom...	1.28	1.89	0.51	0.93	1.33	2.21
Pleurésie aiguë..	2.67	2.43	1.14	1.52	1.45	1.96
» » .	1.79	2.15	0.84	1.26	1.19	2.15
Néphrite.....	0.95	0.54	0.65	0.70		
Pneumonie cas...	1.46	2.27				

On peut conclure avec Fürbringer que le processus fébrile entraîne avec lui une augmentation des sulfates de l'urine. De Velden a obtenu les résultats suivants dans des cas de fièvre :

Personnes	Densité	A par litre	B par litre	A : B
1re	1017	2,1740	0,068	1 : 0,0310
2me	1020	4,1920	0,252	1 : 0,0600
3me	1018	2,088	0,392	1 : 0,1877
4me	1010	2,062	0,328	1 : 0,1591

Les urines qui contiennent des produits pathologiques (sucre, albumine, acides biliaires) renferment les éther-sulfates dans les mêmes proportions. De Velden a trouvé.

		So_4H_2 pour 1000		
Maladie	Densité	A	B	A : B
1 Diabète	1035	1,120	0,126	1 : 0,1125
2 »	1034	0,652	0,084	1 : 0,1288
3 Ictère	1014	1,598	0,134	1 : 0,0836
4 »	1018	1,544	0,184	1 : 0,1192
5 Néphrite	1019	0,790	0,094	1 : 1189

Baumann, De Velden, Fiessinger en examinant les urines dans les affections du tube intestinal ont vu que l'acide sulfurique lié aux éthers organiques augmente notablement.

On comprend en effet que les aliments au contact prolongé avec les sécrétions du tube digestif altérées, ne se transforment pas complètement en matières assimilables, et qu'il en résulte une décomposition putride donnant naissance à une plus forte proportion de phénols, indol, scatol, etc.

Voici les résultats donnés par De Velden :

	Densité	So_4Ba (A)	So_4Ba (B)
Péritonite	1021	2,800	0,620
Constipation habituelle	1025	1,446	0,452
Obstruction intestinale	1011	0,666	0,252
Colique saturnine	1014	1,696	0,280

Salkowsky a lié l'intestin d'un certain nombre de chiens. L'urine de ces animaux qui avant l'opération ne contenait pas de phénol, renfermait au bout de 24 heures du phénol et de l'indican.

Dans le cancer du pylore, dans la dilatation stomacale, dans la péritonite, Hoppe Seyler a trouvé aussi une augmentation très sensible des éther-sulfates; Biernaki a montré que lorsque l'HCl libre disparaît il y a augmentation des éther-sulfates; il a vu cette augmentation se produire aussi dans l'ictère, car la bile dans la digestion intestinale joue le rôle d'antiputride.

Zeisner, Pouchet, dans des expériences plus récentes prouvent que dans la diarrhée, le choléra, il y a diminution dans la quantité des éther-sulfates probablement par défaut de résorption ; le rapport A:B devient plus élevé.

Dans la diarrhée provoquée par les purgatifs d'après Zeisner on a aussi une diminution dans les éther-sulfates, exception faite pour le calomel qui donnerait une augmentation.

G. Singer dans ses recherches sur les relations de certaines maladies cutanées avec l'augmentation de la putréfaction intestinale a trouvé que dans l'urticaire idiopathique l'exagération des putréfactions intestinales se traduit par l'augmentation de l'indican et des éther-sulfates de l'urine. La même chose s observe dans plusieurs autres maladies cutanées, telles que l acné vulgaire, le prurit sénile, etc. ; il a obtenu des résultats marquables par l'administration du menthol dont l'action anti-zymotique est bien connue.

III. Acide sulfurique de l'urine après l'ingestion de certaines substances de la série aromatique.

Baumann et Herter dans un travail devenu classique ont prouvé qu'après l'ingestion de certaines substances de la série aromatique, il se produisait une augmentation des éther-sulfates contenus dans l'urine. Ils les ont isolés et dédoublés en acide sulfurique et corps organiques.

Sur le cheval, le lapin, l'homme, ils ont trouvé que l'acide phénique, le crésol, le thymol produisent une augmentation des éther-sulfates de l'urine, en formant avec l'acide sulfurique de l'acide phénylsulfurique, crésylsulfurique, etc.; et d'autre part une diminution de l'acide sulfurique combiné avec les sels minéraux.

Le rapport A:B qui chez le lapin nourri avec des feuilles de choux était 24,9, après l'ingestion de 2 gr. de thymol par jour tomba à 0,6 ; la quantité des éther-sulfates s'éleva de 0,036 gr. à 0,480 gr. et la quantité d'acide sulfurique lié aux sels minéraux diminua de 0,896 à 0,283.

Ils ont vu que la même chose avait lieu après l'ingestion du tribromophénol, de la salicylamide, de l'acide oxybenzoïque, de la salicine, du benzol, de l'indol, etc.

IV. Acide sulfurique de l'urine suivant le régime alimentaire.

La nature du régime alimentaire produit chez l'homme et chez les animaux des variations très notables, soit dans la quantité de l'acide sulfurique total, soit dans la quantité de l'acide sulfurique de sels minéraux et des éther-sulfates.

L'alimentation riche en viande augmente l'excrétion des sulfates; ce qui s'explique facilement par le fait que les sulfates proviennent principalement de la transformation des substances albuminoïdes, qui constituent en grande partie les viandes.

De Velden a constaté que l'excrétion des sulfates qui dans l'après-midi est en moyenne 0,10 gr., monte avec un régime exclusivement animal à 0,50 gr.

Clare prit pendant trois jours une nourriture exclusivement animale; il élimina :

le 1er jour gr. 2,094 d'So_4H_2
le 2me » gr. 5,180 »
le 3me » gr. 3,860 »

Pendant deux jours il suivit un régime mixte; il élimina :

le 1er jour gr. 3,592 d'So_4H_2
le 2me » gr. 2,262 »

Pendant trois jours il se nourrit d'aliments végétaux; il élimina :

le 1er jour gr. 2,262 d'So_4H_2
le 2me » gr. 1,394 »
le 3me » gr. 1,022 »

Se soumettant pendant deux jours au régime mixte; il élimina :

le 1er jour gr. 1,979 d'So_4H_2
le 2me » gr. 2,859 »

Comme variations dans le rapport A : B, Baumann et Herter ont obtenu chez l'homme soumis à un régime animal :

A : B = 27; 17; 12,9; 12,6; 11; 7,7; 6,7; 4,4; 4,2.

Fiessinger chez l'homme sain soumis à un régime mixte :

A : B = 24; 13,7; 15,7.

Baumann et Herter, pour l'urine du cheval :

A : B = 0,3; 0,5; 0,6; 0,7.

Chez un lapin nourri avec des feuilles de choux :

A : B = 24,9.

Chez un autre lapin nourri avec des carottes :

A : B = 15,2; 14,7.

Chez un troisième avec du trèfle :

A : B = 14,3.

L'urine d'un chien qui se nourrissait exclusivement de viande a donné :

A : B = 37,4; 20; 12,2; 10,1; 6,5.

Après une nourriture composée de pain, de viande et de lait, pour l'urine du même chien :

A : B = 53,5 ; 47,4 ; 42,2 ; 29,8 ; 24,4 ; 29,7 ; 20,9 ; 19,5 ; 16 ; 14,6 ; 13,3 ; 12,3 ; 10,9 ; 6,7 ; 4,7.

Régime lacté. — Nous passerons maintenant à l'étude de l'influence exercée par le lait sur l'élimination de l'acide sulfurique de l'urine combiné avec les sels minéraux et avec les éthers organiques ; étude qui a été le but de notre travail.

Mais avant d'entrer directement dans la question, et d'exposer le résultat de nos recherches, voyons les différentes opinions relatives à l'influence qu'exerce le lait sur la putréfaction intestinale.

Chibret dit que le lait modifie profondément la constitution de l'albumine du sang, et tend à réduire la proportion des déchets insuffisamment oxydés,

Winternitz croit que le lait entrave le processus de la décomposition putride de l'albumine et retarde la formation des produits de dédoublement de la molécule d'albumine. D'après lui cette influence est due surtout au sucre de lait ; elle est indépendante des acides qui pourraient se former aux dépens du lactose.

Il appuie ses conclusions sur le fait que si on abandonne à l'abri de l'air et à la température de 30°, la viande finement hachée et macérée dans le lait, on constate que ces mélanges ne renferment pas de traces de phénol, de scatol, de leucine, de tyrosine. Il conclut que le lait agit de la même manière dans les fermentations intestinales en diminuant énormément les produits qui résultent du dédoublement de l'albumine (indol, leucine, etc.) produits inutiles ou nuisibles à l'organisme.

Rovighi a trouvé que le kéfyr à la dose quotidienne d'un litre et demi diminue beaucoup la putréfaction intestinale ; il pense que cette action est due au sucre de lait.

Krauss dit que la putréfaction de l'albumine dans l'intestin est entravée si l'on joint du sucre ou des ferments à l'alimentation. Il a trouvé que l'acide sulfurique lié aux éthers organiques diminue sensiblement, et que le mélange des hydrates de carbone produit une utilisation alimentaire plus complète de l'albumine.

Schmitz ne croit pas que le sucre de lait mêlé à la nourritur ordinaire diminue la quantité des éther-sulfates. D'après lui l

ait et le kéfyr produiraient une diminution des éther-sulfates à ause de la caséine qu'ils contiennent; il appuie ses conclusions ur le fait que le fromage frais serait le moyen le plus actif de liminuer la putréfaction intestinale; avec ce régime alimentaire l a vu chez un chien la disparition complète des éther-sulfates. l croit aussi que les bactéries contenues dans le lait et le fromage frais jouent un rôle qu'il se propose d'étudier dans un ravail ultérieur.

Baumann admet aussi que les bactéries étrangères qui se rouvent dans le lait puissent entraver l'action des microbes de a putréfaction intestinale.

Winternitz a observé sur le chien soumis à une diète lactée bsolue que l'acide sulfurique des éthers-organiques était quatre ois moins abondant que lorsque on le nourrissait de viande; le apport serait : 1. 3,7.

Il n'a pas constaté de changement dans le rapport A:B, en ffet il nous donne comme moyenne de ses expériences:

Régime lacté A : B = 9,4
Régime de viande A : B = 9,7

L'acide sulfurique des sels minéraux diminue aussi; en outre lans l'examen des matières fécales il démontre l'absence des roduits des fermentations putrides (indol, phénol, scatol).

Dans la diète lactée mixte il trouva :

A:B = 20

Sur 4 jours d'expériences dans l'urine du chien, comme noyenne de 24 heures :

Régime lacté B = gr. 0,094
Régime de viande B = gr. 0,356

Et dans une autre série d'expériences :

Régime lacté (moyenne de 9 expériences)	A = gr. 0,21 B = gr. 0,025	A : B = 8,4
Régime de viande (moyenne de 4 expériences)	A = gr. 1,03 B = gr. 0,109	A : B = 9,4

Embden nous donne comme moyenne de 24 heures chez homme:

Régime mixte B = 0,126

Avec un litre de kéfyr par jour B = 0,094.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous passerons maintenant à l'exposé de la méthode que nous avons suivie pour la recherche des sulfates inorganiques et organiques dans l'urine ; nous la ferons suivre des différents tableaux obtenus et qui résument nos recherches avec les conclusions que nous avons pu en tirer.

La méthode consiste d'une façon générale à doser dans une première analyse l'acide sulfurique des sels minéraux en les précipitant par le chlorure de baryum dans l'urine acidulée par l'acide acétique ; et dans une seconde analyse à précipiter de même par le chlorure de baryum l'acide sulfurique total après avoir décomposé les éther-sulfates en faisant bouillir l'urine avec l'acide chlorhydrique.

On opère de la manière suivante :

I. 100 cc. d'urine filtrée sont acidulés par l'acide acétique ; on y ajoute un égal volume d'eau distillée et on verse une solution de chlorure de baryum ($^{10}/_{100}$) jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. On chauffe le tout dans une capsule au bain-marie pendant une demi-heure ; on laisse déposer le précipité, et on filtre. Le précipité est lavé avec de l'eau bouillante jusqu'à ce que l'addition d'une goutte d'acide sulfurique ne révèle plus de traces de baryum ; on lave ensuite avec une solution d'acide chlorhydrique ($^{5}/_{100}$), et de nouveau avec de l'eau bouillante jusqu'à ce que le liquide filtré ne rougisse plus le papier de tournesol ; on calcine ensuite ce précipité dans un creuset de platine ; quand l'opération est terminée on y ajoute une goutte d'acide sulfurique pour transformer les sulfures en sulfates ; on chauffe de nouveau fortement pour chasser $So^4 H^2$, et on pèse.

Le produit ainsi obtenu nous représente l'acide sulfurique des sels minéraux de l'urine sous forme de So_4 Ba.

II. 100 cc. de la même urine filtrée sont acidulés par l'acide chlorhydrique ; on y ajoute un volume égal d'eau distillée, et on précipite les sulfates à froid avec une solution de chlorure de baryum ($^{10}/_{100}$) jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. On chauffe ensuite dans une capsule au bain-marie pendant une heure pour décomposer les éther-sulfates ; on laisse le précipité se décomposer, et ensuite on procède comme pour la première analyse.

Le produit ainsi obtenu nous représente l'acide sulfurique total; c'est-à-dire la somme de celui des sels minéraux et de celui des éthers organiques de l'urine, sous forme de So_4Ba —.

Si du poids de ce dernier produit on enlève le poids de So^4Ba des sels minéraux obtenu dans la première analyse, nous avons un chiffre qui nous donne la quantité d'acide sulfurique lié aux éthers organiques sous forme de So_4Ba.

III. Quand l'urine que l'on doit examiner se trouve en petite quantité, comme cela nous est arrivé souvent pour celle du lapin soumis au régime mixte, nous nous sommes servi d'une autre méthode indiquée par Baumann.

On commence à rechercher l'acide sulfurique des sels minéraux comme dans l'analyse n° I. — On recueille le liquide filtré avec les eaux de lavage ; on l'acidule avec l'acide chlorhydrique et on précipite les sulfates par une solution de chlorure de baryum ($^{10}/_{100}$). On chauffe pendant une heure au bain-marie ; on laisse le précipité se déposer, on filtre ; on le lave comme dans la première analyse, finalement on le calcine et on le pèse.

Le produit ainsi obtenu nous représente l'acide sulfurique des éthers organiques sous forme de So_4Ba.

Nous déterminons le poids de l'acide sulfurique (So_4H_2) total en multipliant le résultat de la 2me analyse soit A + B, par le coefficient 0,42 que l'on obtient en calculant la proportion des poids moléculaires :

$$So_4Ba : So_4H_2 = 1 : x$$

d'où :

$$x = \frac{98}{233} = 0,42$$

1 gr. de sulfate de baryte correspond donc à 0,42 d'acide sulfurique, So_4H_2.

Nous avons commencé nos expériences en soumettant 3 lapins alternativement au régime lacté et au régime mixte. Nous avons continué les recherches sur nous-même en suivant successivement un régime lacté absolu et un régime mixte.

Les chiffres que nous donnons dans les tableaux qui vont suivre nous représentent la quantité de l'acide sulfurique des sels minéraux et celui des éthers organiques de l'urine sous forme de So_4Ba.

Dans une colonne à part nous avons placé le rapport $\frac{A}{B}$; dans une autre l'acide sulfurique total de l'urine de 24 heures.

EXPÉRIENCES

Exp. I. — Lapin N° I.

Régime lacté.

LAPIN, N° I. — Poids, gr. 2200. — Quantité de lait par jour, 450 gr.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

Jours d'expériences	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine
2me jour [1]	320	1013	0,314	0,017	18,47	0,13902
3me »	340	1011	0,336	0,019	17,68	0,14910
4me »	340	1011	0,290	0,015	19,33	0,12810
5me »	360	1010	0,370	0,019	19,47	0,16338
6me »	370	1011	0,242	0,014	17,28	0,10752
7me »	350	1011	0,260	0,015	17,33	0,11550

[1] Nous avons commencé la recherche des sulfates à partir du 2me jour du régime. — L'animal s'adapte très bien à ce régime lacté ; en effet il augmente de poids. — Pas de diarrhée bien que les matières fécales soient ramollies. — Le lait dont nous nous sommes servi a été toujours préalablement bouilli.

Régime mixte.

LAPIN, N° I. — Poids, gr. 2300.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

Jours d'expériences	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine
1er jour [1]	160	1010	0,346	0,022	15.72	0,15456
2me »	50	1020	0,390	0,026	15.00	0,17472
3me »	45	1035	0,282	0,020	14.10	0,12684
4me »	50	1030	0,370	0,026	14.23	0,16632
5me »	40	1028	0,290	0,019	15.26	0,12978
6me »	45	1032	0,304	0,019	16.00	0,13566

[1] Le même lapin passe du régime lacté au régime mixte, qui se compose d'avoine, f[illegible] et son. — Le 1er jour, il élimine encore gr. 160 d'urine, pendant que le 2me jour, la qu[illegible]tité tombe à gr. 50. — L'animal se porte très bien, mange beaucoup.

Régime lacté.

APIN, N° I. — Poids, gr. 2200. — Quantité de lait par jour : 450 gr.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

Jours xpériences	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^1$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^1$ total de l'urine
jour [1]	70	1020	0,364	0,027	13.48	0,16422
e »	300	1012	0,322	0,018	17.88	0,14280
e »	340	1011	0,272	0,015	18.13	0,12054
e »	370	1011	0,316	0,018	17.55	0,14028

Le même lapin est soumis de nouveau au régime lacté. — Le 1er jour nous avons seule-t gr. 70 d'urine parce que l'animal refuse la moitié de son lait.

Exp. II. — Lapin N° II.

Régime lacté.

PIN, N° II. — Poids, gr. 2100. — Quantité de lait par jour 450 gr.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

ours périenc.	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^1$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^1$ total de l'urine
jour [1]	300	1012	0,282	0,015	18,80	0,12474
»	320	1011	0,323	0,014	23,07	0,14154
»	350	1010	0,360	0,020	18,00	0,15960
»	350	1011	0,280	0,017	16,47	0,12474
»	360	1010	0,291	0,018	16,16	0,12978
»	380	1010	0,320	0,020	16,00	0,14280

ous avons commencé à examiner les urines le 3me jour du régime lacté.

Régime mixte.

LAPIN, N° II. — Poids, gr. 2250.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

Jours d'expériences	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine
1er jour [1]	150	1018	0,324	0,018	18,00	0,14364
2me »	55	1025	0,326	0,018	18,11	0,14448
3me »	45	1030	0,340	0,021	16,19	0,15162
4me »	45	1035	0,410	0,025	16,40	0,18270
5me »	40	1034	0,375	0,023	16,30	0,16716
6me »	45	1035	0,324	0,019	17,05	0,14406

[1] Le même lapin passe du régime lacté au régime mixte (avoine, foin, son.)

Régime lacté.

LAPIN, N° II. — Poids, gr. 2200. — Quantité de lait par jour 450 gr.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

Jours d'expériences	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine
1er jour [1]	50	1025	0,346	0,022	15,72	0,15456
2me »	200	1016	0,322	0,017	18,00	0,14238
3me »	320	1011	0,289	0,011	26,27	0,12600
4me »	350	1010	0,350	0,019	18,42	0,15493

[1] Le même lapin repasse du régime mixte au régime lacté. Les chiffres du premier jour sont encore en rapport évident avec le régime mixte.

Exp. III. — Lapin N° III.

Régime mixte.

LAPIN, N° III. — Poids, gr. 2040.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

Jours d'expériences	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine
er jour [1]	45	1035	0,383	0,023	16,65	0,17052
me »	40	1036	0,372	0,025	14,80	0,16674
me »	50	1032	0,402	0,024	16,75	0,17892
me »	50	1030	0,380	0,023	16,52	0,16926
me »	45	1032	0,290	0,021	13,81	0,13062
me »	50	1030				

[1] Le régime se compose comme pour les autres d'avoine, foin, son.

Régime Lacté.

APIN, N° III. — Poids, gr. 2030. — Quantité de lait par jour 450 gr.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

Jours expériences	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine
jour [1]	120	1018	0,302	0,019	15,89	0,13482
e »	250	1011	0,321	0,019	16,89	0,14280
e »	300	1011	0,264	0,015	17,60	0,11718
e »	360	1010	0,291	0,017	17,11	0,12936
e »	360	1011	0,305	0,018	16,94	0,13566
e »	350	1011	0,298	0,018	16,55	0,13272

Le même lapin N° III passe au régime lacté. — L'urine des 2 premiers est en quantité petite parce que l'animal refuse une partie de son lait.

Régime mixte.

LAPIN, N° III. — Poids, gr. 1060.
Les chiffres se rapportent à l'urine des 24 heures.

Jours d'expériences	Quantité de l'urine dans 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A)	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine
1er jour	150	1016	0,284	0,017	16,70	0,12642
2me »	65	1011	0,261	0,018	14,50	0,11718
3me »	40	1011	0,326	0,020	16,30	0,14532
4me »	45	1011	0,420	0,025	16,80	0,18690

Exp. IV. — Homme.

Régime lacté.

[1] Homme de 27 ans, bien portant. — Poids, kg. 85 — 5 litres de lait par jour.

Jours	Quantité d'urines en 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels inorgan. sous forme de So^4Ba (A) en 200 cc.	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B) en 200 cc	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine	Indigo urinaire
1	880	1027	1,235	0,075	16	2,4280	peu abondant
2	1500	1018	0,810	0,018	45	2,6082	»
3	1700	1016	0,801	0,116	50	2,9166	»
4	1750	1016	0,810	0,015	54	3,0318	»

[1] Nous avons fait ces recherches sur nous-mêmes en suivant le régime lacté absolu. — La quantité d'urine éliminée dans les premières 24 heures est petite; ceci est peut-être dû à ce que avant de suivre le régime lacté, nous sommes resté 16 heures sans prendre ni boisson ni nourrriture.

La quantité de l'urine augmente notablement le 2me, 3me et 4me jour, bien qu'il ne se produise pas une véritable polyurie ; nous attribuons le fait aux abondantes sudations occasionnées par des journées très chaudes. — On voit la forte diminution des éther-sulfates, qui de 0,075 tombent à 0,015. — Le rapport A/B augmente notablement : de 16 à 54.

Régime mixte.

omme de 27 ans, bien portant. — Poids, kg. 85. — 5 litres de lait par jour.

urs	Quantité d'urines en 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels minérau. sous forme de So^4Ba (A) en 200 cc.	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B) en 200 cc.	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine	Indigo urinaire
	1450	1020	0,988	0,052	19	3,1668	peu abondant
	1200	1022	1,185	0,087	13,6	3,2054	»
	1000	1024	1,264	0,102	12,3	2,8686	»
	1100	1026	1,310	0,104	12,5	3,2663	»

e régime mixte se composait de viande rôtie et de légumes. — Le 1er jour le repas a été très ré pour éviter l'excitation qu'une quantité un peu forte d'aliments aurait pu produire sur le digestif. — Les éther-sulfates augmentent, — le rapport A/B diminue.

Régime lacté.

1 Homme de 27 ans, bien portant. — Poids, kg. 85. — 5 litres de lait par jour.

rs	Quantité d'urine en 24 heures	Densité	$So^4 H^2$ des sels minérau. sous forme de So^4 Ba(A) en 200 cc.	$So^4 H^2$ des éthers organ. sous forme de So^4Ba (B)	Rapport $\frac{A}{B}$	$So^4 H^2$ total de l'urine	Indigo urinaire
	1000	1018	1,190	0,069	17,2	2,6439	peu abondant
	1400	1017	0,911	0,022	14,4	2,7430	»
	1700	1016	0,815	0,018	45,2	2,9738	»
	1800	1016	0,802	0,018	44,5	2,7552	»

lait était bu à peine tiré de la vache, tel quel, sans ébullition préalable. — Bien supporté il donné de diarrhée, mais plutôt une légère constipation.
ussi on observe la diminution énorme des éther-sulfates. Le rapport A/B de 172 monte à 452.

Les résultats de nos expériences nous montrent que :

I° L'acide sulfurique total de l'urine diminue légèrement ns le régime lacté par rapport au régime mixte chez le lapin hez l'homme.

En effet on a :

LAPIN

Régime lacté	maximum	gr.	0,16422	d'So^4H^2
»	minimum	»	0,10752	»
»	moyenne	»	0,13587	»
Régime mixte	maximum	gr.	0,18690	»
»	minimum	»	0,11718	»
»	moyenne	»	0,15204	»

HOMME

Régime lacté	maximum	gr.	3,0318	»
»	minimum	»	2,4280	»
»	moyenne	»	2,7299	»
Régime mixte	maximum	gr.	3,2663	»
»	minimum	»	2,8686	»
»	moyenne	»	3,06745	»

II. L'acide sulfurique des sels minéraux diminue un peu dans le régime lacté par rapport au régime mixte chez l'homme et chez le lapin.

LAPIN

Régime lacté	maximum	gr.	0,370	d'So^4Ba
»	minimum	»	0,211	»
»	moyenne	»	0,290	»
Régime mixte	maximum	gr.	0,420	»
»	minimum	»	0,261	»
»	moyenne	»	0,340	»

HOMME

Régime lacté	maximum	gr.	1,235	»
»	minimum	»	0,802	»
»	moyenne	»	1,0185	»
Régime mixte	maximum	gr.	1,310	»
»	minimum	»	0,988	»
»	moyenne	»	1,149	»

III. L'acide sulfurique des éthers organiques chez le lapin et chez l'homme diminue considérablement dans le régime lacté par rapport au régime mixte.

Régime lacté	maximum	gr.	0,022	»
»	minimum	»	0,011	»
»	moyenne	»	0,0165	»
Régime mixte	maximum	gr.	0,026	»
»	minimum	»	0,017	»
»	moyenne	»	0,024	»

HOMME

Régime lacté	maximum	gr.	0,075	»
»	minimum	»	0,015	»
»	moyenne	»	0,045	»
Régime mixte	maximum	gr.	0,104	»
»	minimum	»	0,052	»
»	moyenne	»	0,078	»

IV. Le rapport entre l'acide sulfurique des sels minéraux (A) et l'acide sulfurique des éthers organiques (B) est augmenté dans le régime lacté par rapport au régime mixte chez l'homme et chez le lapin.

LAPIN

Régime lacté	maximum	gr.	23,07		
»	minimum	»	15,48	=	$\frac{A}{B}$
»	moyenne	»	19,275		
Régime mixte	maximum	gr.	18,11		
»	minimum	»	13,81	=	$\frac{A}{B}$
»	moyenne	»	15,80		

HOMME

Régime lacté	maximum	gr.	54		
»	minimum	»	16	=	$\frac{A}{B}$
»	moyenne	»	35		
Régime mixte	maximum	gr.	19		
»	minimum	»	12,3	=	$\frac{A}{B}$
»	moyenne	»	15,65		

CONCLUSIONS.

I. — Dans l'urine, l'acide sulfurique des éthers organiques e en rapport avec le dédoublement putride de l'albumine dans

l'intestin; la proportion des éther-sulfates nous permet donc d'apprécier l'intensité des putréfactions intestinales.

II. — Le régime lacté produit chez le chien, le lapin et spécialement chez l'homme une légère diminution dans la quantité de l'acide sulfurique des sels minéraux de l'urine, une diminution très forte dans celle de l'acide sulfurique des éthers organiques. Celle-ci indique une diminution corrélative du processus des décompositions intestinales.

III. — On n'est pas encore bien fixé sur la manière dont agit le lait pour ralentir la putréfaction de l'albumine dans l'intestin. On a fait jouer tour à tour le principal rôle au sucre de lait, à l'acide lactique, à la caséine, ou même à des influences bactériennes.

BIBLIOGRAPHIE.

HELLER. — Chemische Untersuschungen des Harns am Krankenbette (*Arch. f. phys. u. pathol. Chem.* IV Jahrg. p. 516, 1847).

GRUNER. — Die Ausscheidung der Schwefelsäure durch den Harn (Giessen, 1852).

CLARE. — Expérimenta de excretione acidi sulfurici per urinam (Dorpat 1854).

SICK. — Versuchungen ueber die Abhœnhigkeit der Schwefelsäurege halt des Urins von der Schwefelsäurezufuhr (*Thèse inaug.* Tubingen, 1859).

PARKES. — Composition of the urine (London 1860).

SALKOWSKY. — Ueber die Beziehungen des Taurins zur So^3 (*Centralblatt f. d. méd. Wiss* 1872, n. 34; 1873 nº 30).

GAUTIER. — Chimie appliquée à la physiologie et à la pathologie (art. sulf. Savy 1874).

NEUBAUER U. VOGEL. — De l'urine, etc., trad. Gautier, Paris 1877.

BAUMANN. — Ueber Sulfosäuren im Harn (*Berichte der deuts. chem. Gessels. zu Berlin* 1876, p. 54).

BAUMANN. — Ueber gepaarte Schwefelsäuren in Organismus (*Jahresbericht f. Thierchemie* 1877, p. 61).

BAUMANN. — Zur Kentniss der aromatischen Substanzen des Thierkœrpers (*Zeit. f. physiol. Chem.* 1877, p. 60).

BAUMANN. — Ueber die Bestimmung der Schwefelsäuren im Harn (*Zeit. f. phys. Chem.* 1877, p. 70).

BAUMANN. — Ueber die Aetherschwefelsäuren der Phenole (*id.* p. 335).

BAUMANN und HERTER. — Ueber die Synthese von Aetherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Thierkœrper (*id.* p. 244).

AUMANN. — Ueber die Bestimmung der Schwefelsäure in Harn) *Jahresbericht ueber Thierchemie* 1878, p. 89).

AUMANN. — Bildung von Phenol bei der Fäulniss der Eiweisskœrper (*Jahresbericht ueber Thierchemie*, 1878, p. 89).

AUMANN U. CRISTIANI. — Ueber den Ort der Bildung der Phenolschwefelsäure im Thierkœrper (*Zeit. f. phys. Chem.* 1878).

ECH. — Ueber das Verhalten des Taurins im Organismus der Vögel (*Jahresbericht ueber Thierchemie*, 1878, p. 235).

RIEGER. — Ueber Phenolausscheidung bei Krankheiten und nach Tyrosingenbrauch. (*Zeitcch. f. phys. Chemie* sept. 1878, p. 241).

RTHUR CRISTIANI. — Ueber das Verhalten von Phenol, Indol und Benzol im Thierkœrper (*id.* p. 273).

EINHARD VON DEN VELDEN. — Ueber die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren im menschlichen Harn (*Virchow. Archiv. f. Anatom.* juil. 1877, p. 343).

LKOWSKY. — Phenolbidende Substanz im Menschenharn (*Jahres bericht ueber Thierchemie* 1878, p. 245).

LKOWSKY. — Ueber das Vorkommen phenolbildender Substanz im Harn bei Ileus (*Id.* p. 246).

LKOWSKY. — Ueber die Enstehung des Phenols im Tierkœrper).

AUMANN U. BRIGER. — Ueber die Enstehung von Kresolen bei der Fäulniss (*Zeitschr. phys. Chem.* 1879, p. 134).

STER. — Des propriétés toxiques de l'acide phénique (*Lyon médical*, février 1879).

ESSINGER. — De l'élimination des éléments sulfurés de l'urine (*Thése de Nancy*, 1879).

VID CERNA. — A note on the chemistry of phenol and the effects of the sulfocarbolates (Note sur les propriétés de l'acide phénique et sur les effets des sulfophénates (*Philad. med. Times*, 31 janv. 1880).

PINE. — Sur l'excrétion du soufre dans l'urine (Soc. de Biol., 27 novembre. *Gazette méd. de Paris*, n° 49, 1881).

FLAVARD. — Note sur l'élimination et le dosage des sulfates et du soufre dans les liquides de l'organisme (*Lyon médical* 29 mai 1881.)

PINE et GUÉRIN. — Note sur le soufre incomplètement oxydé de l'urine (*Lyon médical*, 24 décembre 1882).

PINE ET GUÉRIN. — Sur la provenance du soufre difficilement oxydable de l'urine (*Acad. des sciences*, 12 nov. 1883).

SMANOFF. — De la disparition des acides de l'urine par la diète lactée absolue (in-8°, Dompart 1886).

CHIBRET. — Action du régime lacté sur l'excrétion de l'urine (*Archives générales de médecine*, 1887, 5 mai, p. 123).

BAUMANN. — Die aromatischen Verbindungen im und die Darmfäulniss (*Zeitsch. f. phys. Chem.* Bdp. 123, 1886).

H PPE-SEILER. — Ueber die Ausscheidung der Aetherswefelsäuren im Urine bei Krankheiten (*Zeit. f. phys. chem.* XII, p. 1, 1888).

BAUMANN et E. GOLDAM. — Etude sur les combinaisons sulfurées de l'urine (*Zeitch. f. phys, chem.* Band XII, p. 254, 1888).

BIERNAKI. — Ueber die Ausscheidung der Aetherschewefelsäuren bei Nierenentzundung und Icterus. (*Centrbl. méd. Wissenchaften*, Nos 49, 50, 1890).

ROVIGHI. — Les éthers sulfuriques dans l'urine et l'antisepsie intestinale (brochure, Milan, 1891).

WINTERNIZ. — Ueber das Verhalten der Milch und ihren wichtigten Bestantheile bei der Fäulniss (*Zeitsch f. phys. Chem.* p. 460, XVI).

BIERNAKI. — Evaluation de l'acide sulfurique de l'urine sur cinq personnes, avec divers régimes. (*Arch. f. Klin.-Méd.* 49, p. 87, 1892).

ZEISNER. — Influence de la diarrhée sur les éther-sulfates (*Zeit. f. phys. Chem.* XVII, p. 323, 1892).

EMBDEN. — Influence du kéfyr sur les éther-sulfates (*Zeit. f. phys. Chem.* XVIII, p. 323, 1892).

SCHMITZ. — Influence du lait sur les éther-sulfates. (*Zeit. f. phys. Chem.* XVII, p. 401).

G. SINGER. — Relations entre certaines maladies de la peau, et la putréfaction intestinale. (Communic. Société Império-Royale des médecins de Vienne.) — Décembre 1893.

C. HERTER. — De l'exagération de la putréfaction intestinale. *Semaine médicale*, 1894, p. 64.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1894.

URÉOMÈTRE A MERCURE SIMPLIFIÉ

Par le Dr Paul BINET.

Les uréomètres à mercure, tels que le tube d'Yvon, dans lesquels l'azote dégagé par l'hypobromite de soude est recueilli dans le vide barométrique offrent des avantages de précision qui ne sont plus à démontrer. Malheureusement leur emploi exige une cuve à mercure d'un volume encombrant et d'un prix très élevé, de sorte que l'on a généralement dû y renoncer pour les recherches cliniques.

Il y a quelques années, M. G. Frutiger[1] imagina un appareil très ingénieux basé sur le principe des tubes communiquants et dans lequel on n'utilise que la quantité de mercure nécessaire pour remplir le tube mesureur. La question d'économie de mercure est donc résolue, mais cet appareil présente l'inconvénient d'une manipulation un peu compliquée et d'une grande fragilité qui le rend peu transportable et expose trop facilement aux ruptures pendant les opérations.

L'appareil que je propose offre l'avantage d'une grande simplicité, c'est une modification du procédé d'Yvon; chacun peut avec un tube d'Yvon[2] construire soi-même cet appareil et s'éviter les frais d'une cuve à mercure.

Il se compose d'un tube d'Yvon A, d'une éprouvette sur pied B avec tubulure latérale, d'un tuyau de caoutchouc *ab* qui relie ces deux appareils.

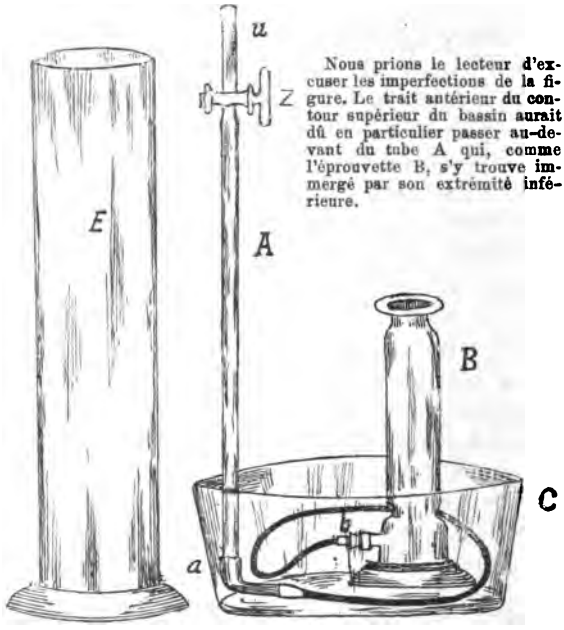
Le tuyau de caoutchouc plus petit que le tube A peut être relié à ce tube en *a* à simple frottement, soit à l'aide d'un raccord comme dans notre dessin, soit en terminant le tube A par

[1] G. Frutiger. *Rev. méd. de la Suisse rom.* VI. 1886. p. 150.

[2] Le tube d'Yvon, long d'environ 50 centimètres, porte vers son quart supérieur un robinet en verre; la partie sous-jacente à ce robinet est graduée en centimètres cubes jusqu'à 20 centimètres. (*Comptes rendus Soc. biologie* 1872. p. 247).

une extrémité effilée et renflée qui rendrait la manipulation un peu plus commode.

Pour se servir de l'appareil, B est rempli de la quantité suffisante de mercure. On place tout le système dans un bassin C, à moitié plein d'eau. De la main gauche, on tient A vertical et légèrement appuyé sur le fond du bassin ; avec la main droite on élève B, le robinet *z* étant ouvert. Le mercure monte en A ; on ferme *z* quand le tube gradué est rempli. On repose alors B auquel on n'a plus à toucher. L'appareil est prêt à fonctionner.



Nous prions le lecteur d'excuser les imperfections de la figure. Le trait antérieur du contour supérieur du bassin aurait dû en particulier passer au-devant du tube A qui, comme l'éprouvette B, s'y trouve immergé par son extrémité inférieure.

On introduit l'urine en *u*, en ouvrant *z* elle descend dans le tube gradué, on referme *z* ; on lave de même avec un peu d'eau puis on verse la solution alcaline d'hypobromite.

Nous n'insistons pas ; cette manipulation est absolument la même que celle du procédé d'Yvon. L'azote se dégage et refoule le mercure en B.

Quand le dégagement d'azote est terminé, le tube A étan toujours soutenu de la main gauche, on libère du tube d'Yvo avec la main droite le tuyau de caoutchouc en *a*, sous l'eau. L

mercure qui reste dans le tube A s'écoule dans le bassin ainsi que la solution d'hypobromite et l'eau remplit le tube. On ferme alors avec la pulpe de l'index l'extrémité *a* et on mesure sur l'eau, en immergeant le tube dans une grande éprouvette sur pied E et en établissant l'égalité de niveau comme dans le procédé d'Yvon; puis on fait les corrections habituelles.

Pour remettre l'appareil en état de fonctionner, il n'y a plus qu'à recueillir le mercure qui s'est écoulé dans le bassin C, le verser dans l'éprouvette B après avoir relié de nouveau le tube d'Yvon au tuyau de caoutchouc en *a*[1].

[1] Le nombre des appareils proposés pour le dosage de l'urée est si considérable qu'il nous a été impossible de les passer tous en revue et de vérifier si la modification que nous proposons n'aurait point déjà vu le jour. Du reste nous n'avons pas d'autre prétention que de signaler à nos confrères une application pratique du procédé d'Yvon.

Dissertation inaugurale. Genève, février 1894.

TOXICITÉ COMPARÉE DE LA DIGITALINE

SUR

QUELQUES ESPÈCES ANIMALES

Par Luigi SCOFONE.

Dans des expériences que fit récemment M. le Prof. Prevost, à propos de quelques préparations de digitale [1], il remarqua le peu de sensibilité du rat vis-à-vis de cette substance, et, connaissant d'autre part la constatation analogue faite par Vulpian en 1855 en ce qui concerne le crapaud commun, il nous engagea à essayer la manière dont les diverses espèces animales se comportent vis-à-vis de ce toxique au point de vue des doses et des modifications dans les symptômes observés.

La digitaline est un des principes actifs de la digitalis purpurea.

D'après les recherches de Schmiedeberg on admet généralement que la digitale pourprée renferme trois substances actives qui furent appelées par cet auteur : digitaline, digitoxine, digitaléine, en plus une substance inactive voisine des saponines, la digitonine et des substances résineuses. Les digitalines commerciales employées en thérapeutique sont souvent des mélanges de ces substances. Dans le cours de nos expériences, nous nous sommes constamment servi de la digitaline d'Homolle et Quevenne.

L'emploi de cette substance nous a été conseillé par M. le Prof. Prevost, car ce produit a l'avantage d'être soluble dans l'eau et de présenter une égalité d'action dans le dosage des granules (*loc. cit.*).

Nous diviserons notre travail en deux chapitres. Dans un premier chapitre nous étudierons la sensibilité de quelques

[1] Ce mémoire se trouve dans ce volume, page 95.

espèces animales vis-à-vis de la digitaline; ainsi que quelques symptômes spéciaux présentés par quelques-unes d'entre elles.

Dans le second chapitre nous chercherons à nous rendre compte des causes de cette diversité d'action.

CHAPITRE Ier

Dose toxique et symptômes chez quelques espèces animales.

On admet généralement que la digitaline exerce sur tous les animaux, à quelque classe qu'ils appartiennent, une action toxique sur le cœur qu'elle finit par arrêter.

Pour arriver à ce résultat il faut des doses qui varient d'une façon très sensible suivant les différents animaux.

Pour la digitaline, d'après nos expériences, les animaux les plus sensibles sont, en calculant la dose de toxique nécessaire pour tuer 100 gr. d'animal, la perche, le cyprin doré, l'anguille, le pigeon et le chat. Nos expériences ont été faites sur des poissons, des batraciens, quelques reptiles, des oiseaux, des mammifères.

Nous allons maintenant prendre séparément chaque espèce animale, en étudiant les symptômes qui lui sont spéciaux dans le cas particulier.

Nous commencerons par la grenouille, vu que cet animal a servi de type à l'étude de l'action de la digitale.

§ 1. *Expériences sur les grenouilles.*

Les substances dites poisons du cœur offrent sur le cœur de la grenouille une action qui est bien connue grâce aux nombreuses expériences auxquelles elles ont donné lieu et que l'on peut résumer ainsi qu'il suit, en reconnaissant quatre stades à cette action.

1. Augmentation du volume de la pulsation du cœur sous l'influence de l'augmentation de la phase diastolique sans changement de la puissance d'action du cœur. (Williams.)

2. Mouvements du cœur irréguliers, prenant la forme péristaltique (Vulpian) dont il faut rechercher la cause dans le fait que toutes les parties du ventricule ne sont pas atteintes dans les mêmes proportions par le poison. Ce stade d'action de

la digitaline doit être considéré comme un intermédiaire entre le premier et le suivant.

3. Arrêt systolique du ventricule, puis bientôt après arrêt des oreillettes qui peut aussi être considéré comme systolique. L'arrêt des oreillettes peut se produire en diastole qui contraste avec la systole du ventricule [1].

4. Enfin se produit une paralysie complète, c'est-à-dire la mort du cœur de la grenouille. Le cœur conserve son état systolique et semble se rétracter encore progressivement, mais les pulsations ne peuvent plus être provoquées par aucun moyen [2].

Nos expériences consistent, pour la grenouille soit rousse soit verte, comme d'ailleurs pour les autres animaux, à fixer la dose minimale de digitaline capable d'arrêter le cœur de l'animal.

Pour déterminer la dose minimale de digitaline nécessaire pour arrêter le cœur de la grenouille on peut suivre deux méthodes :

La première consiste à injecter sous la peau une dose variable de ce toxique, ou de le placer directement sur le cœur et à noter en combien de temps on obtient l'arrêt du cœur : cet arrêt survenant en un temps de plus en plus court en relation directe avec la dose.

La deuxième méthode consiste à rechercher la dose minimale qui entraîne l'arrêt définitif du cœur et la mort de l'animal.

C'est de cette méthode que nous nous sommes servi, selon le conseil de M. le Prof. Prevost qui a aussi suivi cette méthode dans de récentes expériences [3].

D'après nos expériences nous avons pu constater comme Vulpian l'avait signalé le premier, que la grenouille rousse (Rana temporaria) est bien plus sensible à l'action de la digitaline que la grenouille verte (Rana esculenta).

[1] On sait que d'après Schmiedeberg, l'arrêt systolique du ventricule est dû à une sorte de contraction. En effet, une dilatation du ventricule au moyen d'une pression produite par un liquide introduit dans son intérieur donne lieu à des nouveaux battements réguliers et puissants du cœur qui durent aussi longtemps que l'extension a été produite et qui passent avec elle le cœur revenant à l'état systolique; ce qui montre que cet organe n'est pas paralysé mais qu'il a perdu l'élasticité normale de ses fibres musculaires.

[2] J.-L. Prevost. Le groupe de la digitale, *Revue médicale de la Suisse romande*, 1883.

[3] Ce volume, page 95.

La dose de 0,0015 de gr. produit chez la grenouille rousse au bout de peu de temps la modification des battements du cœur, typique du groupe des substances connues sous le nom de poisons du cœur.

Le ventricule au bout d'une demi-heure à peu près, ou même avant, présente des mouvements péristaltiques caractéristiques et il ne tarde pas à s'arrêter en systole.

Les oreillettes dont les contractions ne s'interrompent que plus tard, restent dilatées et gorgées de sang.

L'arrêt du cœur se produit plus ou moins lentement, mais, avec cette dose, le cœur de la grenouille rousse (de taille moyenne 25 à 30 gr.) est arrêté, et l'animal meurt au bout d'une ou deux heures.

Remarque importante à faire, l'animal intoxiqué avec 0,0015 de gr. de digitaline est, après l'arrêt du cœur, parfaitement vivace et excitable, mais la mort survient ordinairement avant que l'on ait pu constater d'autres phénomènes attribuables à la digitaline; si au contraire la dose est moindre, soit 0,001, le cœur, tout en étant impressionné, peut ne pas s'arrêter et l'animal présente une survie suffisante pour que l'on puisse constater d'autres phénomènes d'empoisonnement digitalique, à savoir : une faiblesse et même une paralysie due à l'action de la digitaline sur les muscles. Au bout d'un jour ou deux si la dose était faible il peut se rétablir complètement.

La grenouille verte est moins sensible à l'action de la digitaline que la grenouille rousse. Pour obtenir l'arrêt du cœur en quelques heures en conservant l'excitabilité de l'animal il faut une dose qui varie entre : 0,0040 et 0,0050 de gr. de digitaline Homolle et Quevenne. Si l'on injecte une dose moindre, les battements du cœur sont modifiés, celui-ci ne s'arrête pas, mais l'animal devient complètement inerte.

Cet état peut persister un jour et même au delà. L'animal après ce temps peut se remettre, mais ordinairement le cœur finit par s'arrêter.

D'après M. le Prof. Prevost[1], le phénomène de paralysie serait beaucoup plus fréquent chez la grenouille verte que chez la grenouille rousse, à cause de la moindre sensibilité du cœur à a digitaline.

[1] Prevost, *loc. cit.*

Expérience n° 1.

Grenouille rousse (Rana esculenta). Poids 25 gr.

2 h. 20. 3 juin 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0.001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne dissoute dans 1 cc. d'eau.
2 h. 40. Animal vivace. Rien d'appréciable.
3 h. 10. Il semble atteint, il est moins vivace. On découvre le cœur qui est impressionné.
3 h. 40. Le péristaltisme apparaît, l'animal est faible, il ne réagit pas comme à l'état normal.
4 h. 10. Le cœur continue à battre d'une façon irrégulière. On suture la plaie. On lave l'animal soigneusement.
3 h. — 4 juin. Animal vivant, faible. Réagissant à l'excitation électrique, cœur légèrement influencé.
5 juin. Animal complètement remis.

Expérience n° 2.

Grenouille rousse (Rana esculenta). Poids 27 gr.

3 h. 10. 6 juin 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne dissoute dans 1 cc. d'eau.
3 h. 20. On découvre le cœur de l'animal qui est atteint.
3 h. 25. Le ventricule a des contractions péristaltiques. L'animal est vivace.
3 h. 45. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire diastole des oreillettes. L'animal est encore vivace.

Expérience n° 3.

Grenouille rousse (Rana esculenta). Poids 30 gr.

4 h. — 6 juin 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,0015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne dissoute dans 1 c. c. d'eau.
4 h. 20. L'animal paraît atteint, on découvre le cœur qui présente des contractions inégales, mais pas franchement péristaltiques.
4 h. 40. Le cœur est toujours impressionné de plus en plus; l'animal est vivace.
4 h. 55. Les contractions deviennent franchement péristaltiques.
5 h. 15. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire et diastole des oreillettes. L'animal est vivace et excitable.

Expérience n° 4.

Grenouille verte (Rana temporaria). Poids 57 gr.

3 h. 50. 18 août 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

4 h. 30. On découvre le cœur, il n'est pas très influencé, absence de péristaltisme, animal vivace.

4 h. 45. Le cœur est assez vivement impressionné, il existe du péristaltisme, animal vivace. On recoud l'animal, on le lave à grande eau.

10 h. — 19 août. L'animal est vivant, moins vivace, mais encore excitable.

2 h. — On découvre le cœur qui bat lentement. Deux contractions des oreillettes pour une du ventricule. L'animal est tout à fait inerte. Le courant électrique ne produit aucune excitation.

4 h. — Le cœur s'arrête en systole ventriculaire. Animal inerte, inexcitable.

Expérience n° 5.

Grenouille verte (Rana temporaria). Poids 59 gr.

3 h. 25. 18 août 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,004 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

4 h. 15. Le cœur est impressionné, mais il n'est qu'à sa première période. Contractions fortes, énergiques. Animal vivace.

4 h. 30. Les contractions cardiaques deviennent inégales, mais pas franchement péristaltiques. Animal vivace.

4 h. 45. Le cœur tend à redevenir normal. On recoud la grenouille qui est vivace.

10 h. — 19 août. Animal beaucoup moins vivace, fait encore des mouvements quand on le touche, mais réagit mal.

2 h. — L'animal meurt. Cœur en systole ventriculaire. Diastole des oreillettes. Le courant électrique ne produit aucune contraction.

Expérience n° 6.

Grenouille verte (Rana temporaria). Poids 65 gr.

3 h. 10. 18 août 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

3 h. 20. On découvre le cœur qui bat lentement avec des contractions un peu inégales.

3 h. 30. Les contractions péristaltiques apparaissent; l'animal est parfaitement excitable et vivace.

4 h. — Le cœur bat lentement. Le ventricule est presque complétement systolé. L'animal est vivace.

4 h. 20. Le cœur bat encore mais très lentement. Quatre ou cinq contractions des oreillettes pour une du ventricule. Animal excitable.

4 h. 35. Cœur arrêté en systole ventriculaire, diastole des oreillettes. Animal vivace.

5 h. 05. L'animal est encore excitable par le courant électrique.

§ 2. *Expériences sur les crapauds.*

Stannius, King et Beddoens, Mongiardini, avaient expérimenté en plongeant les grenouilles dans une solution de digitaline, après leur avoir fait plusieurs incisions cutanées.

Vulpian le premier eut l'idée d'introduire la digitaline dans le sac lymphatique de ces animaux. Il put alors remarquer que les grenouilles et les tritons étaient sensibles à l'action de la digitaline et il décrivit les différentes phases de l'empoisonnement et de ses manifestations sur le cœur.

Dans une communication faite à la Société de Biologie en 1855, Vulpian dit n'avoir jamais pu obtenir l'arrêt du cœur chez les crapauds communs (*Bufo cinereus*), même avec des doses énormes de digitaline.

Nous-même, dans nos expériences, n'avons jamais réussi à produire l'arrêt du cœur chez le crapaud commun (*Bufo cinereus*) en employant des doses très fortes de poison (0,023, 0,030 mgr. de digitaline pour un animal pesant de 30 à 40 gr.).

Il en est bien autrement pour le *Bombinator igneus* qui diffère, il est vrai, complètement de l'espèce précédente.

Cet animal présente une sensibilité relativement très grande à l'action de la digitaline, comme il présente les mêmes avantages que la grenouille pour l'examen du cœur, on pourrait presque dire que cet animal constitue un véritable réactif physiologique pour la digitaline.

Dans nos expériences nous avons toujours vu l'arrêt du cœur se produire chez cet animal dans un laps de temps relativement court à la suite de l'injection de $^1/_{10}$ de mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. En injectant chez cet animal $^1/_4$ de mgr. de digitaline on peut observer l'arrêt du cœur au bout de 20 minutes à peu près, l'animal conservant néanmoins sa vivacité et son excitabilité.

Le cœur, sous l'influence de la digitaline, se comporte chez cet animal de la même façon que chez la grenouille, c'est-à-dire qu'il passe par les mêmes phases.

Expérience n° 7.

Bombinator igneus. Poids 7 gr.

3 h. — 24 juillet 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
Un peu de l'injection ressort.

3 h. 10. On découvre le cœur de l'animal. celui-ci est arrêté en diastole des oreillettes, systole du ventricule. L'animal est encore vivace et continue à sauter.

Expérience n° 8.

Bombinator igneus. Poids 8 gr.

3 h. 30. 24 juillet. Injection dans le sac lymphatique de 0,0005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
3 h. 35. On découvre le cœur qui est impressionné.
3 h. 40. Péristaltisme très prononcé. On remarque deux ou trois contractions des oreillettes pour une du ventricule. Animal vivace.
3 h. 42. Le cœur s'arrête en diastole des oreillettes, systole du ventricule.

Expérience n° 9.

Bombinator igneus. Poids 7 gr.

3 h. 45. 24 juillet. Injection sous-cutanée de 0,00025 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
4 h. — On découvre le cœur de l'animal qui est en plein péristaltisme.
4 h. 12. Cœur arrêté en diastole des oreillettes, systole ventriculaire. Animal vivace.

Expérience n° 10.

Bombinator igneus. Poids 8 gr.

10 h. — 25 juillet. Injection sous-cutanée de 0,0001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
11 h. 30. Le cœur s'arrête, ayant passé auparavant par les phases caractéristiques. Animal vivace.

§ 3. *Expériences sur les poissons.*

Les poissons nous ont paru être très sensibles à l'action de la digitaline. Nos expériences ont porté sur quelques genres de poissons d'eau douce (perche, cyprin doré, anguille), et la dose toxique, d'après nos expériences, serait pour ces espèces d'à peu près 0,00025 de mgr. pour 100 gr. d'animal.

Avec cette dose nous avons toujours obtenu dans un temps, il est vrai relativement assez long, l'arrêt du cœur en systole. Il est, il faut bien le reconnaître, assez difficile de se mettre, avec ces animaux, dans des conditions d'expérimentation tout à fait bonnes pour ne pas être passible de causes d'erreurs.

Il y a certaines espèces de poissons (les perches par exemple) qui semblent souffrir particulièrement si l'eau n'est pas renouvelée continuellement, et d'autre part le simple traumatisme produit par l'aiguille de la seringue à injection peut leur être très préjudiciable.

Les symptômes de l'intoxication ne sont pas bien nets chez ces animaux. Le cœur est le premier à être influencé et la mort survient par arrêt du cœur, mais celui-ci ne passe pas par les phases caractéristiques que l'on observe chez les grenouilles par exemple.

Nous avons à maintes reprises injecté de la digitaline à des petites perches auxquelles on avait préalablement découvert le cœur, nous vîmes cet organe s'arrêter très rapidement, toujours plus vite chez l'animal empoisonné que chez celui qui servait de contrôle à l'expérience, mais nous ne pûmes jamais constater d'une façon nette et précise les contractions péristaltiques.

Le seul symptôme présenté par les espèces de poissons sur lesquelles nous avons expérimenté, c'est un peu de faiblesse, ils se dérobent moins vivement à la main qui cherche à les saisir.

Souvent même quand l'animal présente cet état de faiblesse, il a déjà le cœur arrêté, mais il continue à respirer et à nager tant bien que mal.

Avec une dose un peu forte de digitaline on peut obtenir l'arrêt du cœur en très peu de temps, mais avec la dose que nous venons de citer comme représentant à peu de chose près la dose mortelle minimale, il faut un temps relativement beaucoup plus long pour obtenir l'arrêt du cœur et la mort définitive de l'animal.

Voici quelques expériences:

Expérience n° 11.

Poisson rouge (cyprin doré). Poids 60 gr.

3 h. — 3 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0 gr. 0005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
3 h. 20. Rien d'appréciable.
3 h. 30. L'animal semble un peu faible ; rien d'autre d'appréciable.
4 h. 45. L'animal semble un peu faible, ne présente rien d'autre à noter.
10 h. — 4 octobre. Animal moins vivace. Beaucoup plus faible qu'hier, il peut encore nager, il respire bien.
11 h. 30. L'animal meurt sans présenter de convulsions. Autopsie : Cœur systolé. Rien d'autre d'appréciable.

Expérience n° 12.

Perche (perca fluvialis). Poids 100 gr.

3 h. — 20 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0,00030 mgr. de digitaline. Homolle et Quevenne.
3 h. 15. Rien d'appréciable.
3 h. 45. Animal faible ne réagit plus autant quand on essaye de le prendre.
4 h. — Même état.
5 h. — » »
10 h. — 21 octobre. Trouvé mort. Le cœur est arrêté en systole.

Expérience n° 13.

Petites perches. Poids 7 gr.

4 h. 30. 20 octobre 1893. Deux petites perches mises dans un bocal spécial sont fixées sur une plaque de liège. On leur découvre le cœur. On pousse une injection de 0,00025 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne à l'une d'elles; on garde l'autre comme témoin.
5 h. 10. Le cœur de l'animal injecté s'arrête en systole sans avoir passé par les phases caractéristiques. Le cœur de l'animal témoin continue à battre régulièrement.

Expérience n° 14.

Petites perches. Poids 8 et 7 gr.

3 h. 30. 21 octobre 1893. Les deux animaux étant fixés sur une plaque de liège dans un bocal ad hoc, on leur découvre le cœur et l'on injecte à l'un d'eux 0,001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. Le cœur de l'animal intoxiqué est presque de suite impressionné.

Les battements sont plus énergiques. Le cœur bat plus lentement que chez l'animal témoin.

3 h. 40. Le cœur de l'animal injecté bat très lentement; contractions énergiques.
3 h. 45. Le péristaltisme apparaît, mais il n'est pas bien net.
3 h. 57. Le cœur s'arrête en systole.
L'animal témoin est bien portant.
Son cœur bat régulièrement.

Expérience n° 15.

Anguille. Poids 800 gr.

[illegible] h. 50. 14 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

5 h. — L'animal ne présente aucun phénomène appréciable.
5 h. 30. Rien d'appréciable.
10 h. — 15 octobre. Trouvé mort. Cœur en systole complète.

§ 4. *Expérience sur la tortue.*

Nos expériences ont porté sur la petite tortue terrestre verte (Emys europea).

Cette espèce de tortue est assez sensible à l'action de la digitaline.

D'après nos expériences nous croyons pouvoir fixer la dose toxique minimale à peu près entre 0,0016 et 0,0018 de mgr. de digitaline d'Homolle et Quevenne pour 100 gr. d'animal.

La tortue verte présente en général les mêmes symptômes que la grenouille vis-à-vis de l'intoxication par la digitaline.

La mort arrive toujours par arrêt du cœur, mais si la dose est faible tout en étant mortelle et a fortiori, si elle ne l'est pas, on observe les phénomènes de paralysie musculaire. Ces phénomènes se manifestent tout d'abord par un affaiblissement musculaire accentué surtout dans les membres postérieurs. Cet affaiblissement peut aller jusqu'à une paralysie complète, de façon que l'animal reste inerte et inexcitable. Quand la dose injectée n'est pas mortelle l'animal se remet bien, mais lentement, de l'intoxication. Il faut généralement deux ou trois jours pour qu'il revienne à son état normal. Vers la fin de l'intoxication, la période d'affaiblissement et de paralysie musculaire terminée, l'animal que l'on peut considérer comme guéri présente encore une démarche chancelante. Il a en outre de l'exagération des mouvements des membres pendant la marche. On dirait que l'animal est atteint d'incoordination des mouvements.

Expérience n° 16.

Petite tortue (Emys europea). Poids 87 gr.

5 h. 05. 29 mai 1893. On met à nu le cœur de l'animal. Il bat 40 pouls par minute. Injection sous-cutanée dans une patte de 0,007 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
5 h. 30. Cœur ralenti 25 pulsations p. m. Bat avec intermittence.
5 h. 45. Le cœur est ralenti encore davantage 22 puls. p. m. Par moment il est arythmique. Pas de péristaltisme.
6 h. 05. Cœur ralenti battant avec force. Systole plus longue que la diastole. Il y a une contraction ventriculaire pour trois ou quatre contractions auriculaires.

6 h. 10. Le cœur est encore ralenti 18 puls. p. m. irrégulières. Le péristaltisme apparaît. Animal vivace, peut encore marcher.

6 h. 32. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire, diastole des oreillettes.

Expérience n° 17.

Tortue verte (Emys europea). Poids 90 gr.

3 h. 30. 3 juin 1893. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

4 h. — Rien de particulier.

5 h. — Affaiblissement général. L'animal mis sur le dos n'est plus capable de se retourner. Il est moins vivace, moins excitable que normalement.

4 juin. Animal trouvé mort. Cœur en systole ventriculaire. Diastole des oreillettes.

Expérience n° 18.

Tortue verte (Emys europea). Poids 122 gr.

5 h. — Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

6 h. 10. Rien d'anormal.

6 h. 30. » »

7 h. — L'animal semble un peu affaibli. Il paraît avoir un peu de gêne respiratoire. Rien d'autre de particulier.

8 juin. Animal trouvé mort. Cœur en systole ventriculaire. Diastole des oreillettes.

Expérience n° 19.

Tortue verte (Emys europea). Poids 155 gr.

4 h. 40. 5 juin. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

5 h. 10. L'animal semble avoir perdu un peu de ses forces. Mis sur le dos peut encore se retourner. Il marche sans difficulté.

5 h. 30. L'animal s'affaiblit. La démarche devient chancelante. Il semble ne plus pouvoir se tenir sur les membres postérieurs. L'animal semble avoir de la gêne respiratoire et il reste immobile, le cou tendu.

5 h. — 6 juin. L'animal est faible, semble avoir beaucoup de peine à respirer. Rien d'autre d'appréciable.

8 h. — 7 juin. L'animal est un peu mieux, mais il conserve encore de la stupeur. La sensibilité est obtuse. On peut le toucher sans qu'il s'en aperçoive. Mis sur le dos il n'est pas capable de se retourner. La démarche est chancelante. Les mouvements sont exagérés quand il essaie de marcher.

8 juin. L'animal est complètement remis.

§ 5. *Expériences sur les couleuvres.*

Les couleuvres présentent une insensibilité frappante à l'action de la digitaline et de toutes les substances qui s'en rapprochent. Ce fait inédit fut observé en 1892 par MM. le prof. Prevost et le Dr P. Binet et ne paraît pas avoir été signalé jusqu'à présent.

On peut arriver à impressionner et même arrêter le cœur de ces animaux au moyen de la digitaline, mais il faut pour cela arriver à des doses invraisemblables.

La dose que nous avons trouvée être toxique serait de 0 gr. 090 p. 100 gr. d'animal.

Quand on est arrivé à une dose suffisante pour impressionner l'animal on peut observer sur celui-ci les phénomènes de paralysie musculaire à un degré très prononcé. La faiblesse musculaire devient très apparente. L'animal qui est très vivace à l'état normal tombe dans un état de prostration et d'inertie extrêmes.

Cet état peut persister plusieurs jours. Pendant tout ce temps le cœur continue à battre d'une façon plus ou moins irrégulière. La mort arrive en général par arrêt du cœur. Ces animaux sont alors dans un état de prostration et d'inertie tel que rien ne pourrait les faire considérer comme vivants si ce n'étaient les battements du cœur ; l'excitation électrique provoque encore des contractions, si elle est appliquée sur des muscles dénudés.

Cet état de prostration peut persister deux ou trois jours et finit généralement par amener la mort de l'animal.

Expérience no 20.

(Inédite. Nous devons cette expérience à l'obligeance de M. le Prof. Prevost.)

Couleuvre de forte taille (Coluber natrix).

29 juin 1892. Injection de 0,05 centg. d'extrait fluide de digitale du codex helvétique correspondant à peu près à 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

4 h. 15. Rien d'appréciable. — Nouvelle injection de 0,002 mgr. de digitaline.

4 h. 33. Nouvelle injection de 0.10 centg. d'extrait fluide de digitale correspondant à 0,0075 de digitaline Homolle et Quevenne.

5 h. — Nouvelle injection de 0,015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. On découvre le cœur. — Rien d'appréciable.

5 h. 17. Rien d'appréciable. — L'animal exécute des mouvements violents.
5 h. 20. On verse sur le cœur quelques gouttes d'extrait pur.
5 h. 25. On verse sur le cœur un peu de digitaline en poudre que l'on humecte avec un peu d'eau.
5 h. 30. Cœur peu impressionné. Il paraît cependant se contracter un peu plus par secousses.
On suture la plaie.
L'animal se montre vivace.

Expérience n° 21.

Petite couleuvre (Coluber natrix). Poids 46 gr.

4 h. — 18 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0,010 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
5 h. — Rien d'appréciable.
19 octobre. Animal vivace parfaitement normal.
2 h. 35. Injection de 0,008 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
4 h. — Rien d'appréciable.
4 h. 30. Injection de 0,027 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
5 h. — Rien d'appréciable.
5 h. 30. Animal bien portant.
20 octobre. Animal un peu faible. — Il est encore capable de marcher.
2 h. — 21 octobre. L'animal est très faible. — On découvre le cœur qui bat très lentement. — Pas de péristaltisme. Animal complètement inerte et insensible. — On recoud l'animal.
Le courant électrique produit des contractions musculaires quand il est appliqué sur les muscles dénudés.
10 h. — 22 octobre. L'animal est mort. Cœur arrêté en systole ventriculaire.

§ 6. *Expériences sur les lézards.*

Nos expériences ont porté sur des lézards verts. La dose minimale qui nous a paru être toxique est de 0,003 mgr. pour un animal de taille moyenne (30 à 40 gr.).

Les symptômes présentés par ces animaux sont les mêmes que ceux présentés par les tortues et les grenouilles vertes; quand la dose n'a pas été assez forte pour produire la mort en eu de temps, on observe un affaiblissement musculaire très narqué et de la gêne respiratoire.

Si la dose injectée n'est pas mortelle l'animal se remet assez ite de l'intoxication.

Le cœur est sujet aux mêmes modifications que l'on observe chez la grenouille et la tortue.

Expérience n° 22.

Lézard vert (Lacerta agilis). Poids 32 gr.

11 h. — 21 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
11 h. 15. L'animal est un peu abattu, peut-être à cause de l'injection, mais il ne présente pas d'autre symptôme appréciable.
11 h. 30. Rien d'appréciable.
11 h. 45. L'animal paraît influencé par la digitaline. Il a l'air malade. — Gêne respiratoire, se tient immobile, mais réagit encore assez vivement quand on l'excite.
2 h. — Animal encore influencé, mais moins vivement que ce matin. Réagit vivement quand on l'excite.
6 h. — Animal complètement remis.

Expérience n° 23.

Lézard vert (Lacerta agilis). Poids 27 gr.

11 h. 15. 12 août 1893. Injection sous-cutanée de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
11 h. 30. L'animal ne présente rien de particulier.
11 h. 45. Animal haletant. — Influencé par la digitaline, moins vivace qu'à l'état normal.
12 h. 15. Animal très influencé par la digitaline. Immobile, réagit faiblement quand on le touche. Il remue à peine, marche avec difficulté.
2 h. — Animal très faible, presque mourant.
2 h. 30. L'animal meurt à 2 h. 23. On découvre de suite le cœur, que l'on trouve arrêté en systole ventriculaire et diastole des oreillettes.

§ 7. *Expériences sur les oiseaux.*

Nos expériences ont porté sur des pigeons et des cailles. Ces animaux sont relativement assez sensibles à l'action de la digitaline. D'après nos expériences la dose qui nous a paru toxique serait de 0 gr. 00035 de mgr. par 100 gr. d'animal. Les symptômes que présentent ces animaux varient un peu suivant les individus auxquelles on s'adresse. Le pigeon par exemple présente comme symptôme initial de l'intoxication par la digitaline, même quand celle-ci a été introduite dans l'organisme par voie sous-cutanée, des crises de vomissement; phénomène que nous

n'avons pas vu se reproduire chez d'autres oiseaux comme la caille, par exemple.

L'affaiblissement musculaire apparaît très vite chez ces animaux.

Une demi-heure après l'injection, que la dose injectée soit mortelle ou non, l'animal est pris d'une faiblesse musculaire extrême. La démarche devient chancelante, et même les membres ne tardent pas à ne plus pouvoir supporter le poids du corps.

Quand la dose injectée est mortelle la mort survient tout à coup sans que rien en dehors de la faiblesse musculaire puisse la faire prévoir. Si la dose injectée est très forte, l'animal peut s'affaisser tout à coup sans avoir présenté aucun symptôme prémonitoire.

L'animal peut aussi mourir dans une crise de convulsions.

Expérience n° 24.

Pigeon (Columba livia). Poids 350 gr.

10 h. — 23 août 1893. Injection sous-cutanée de 0,0015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
10 h. 10. Vomissement.
10 h. 15. L'animal vomit encore des mucosités jaunes verdâtres.
10 h. 30. Faiblesse. — L'animal a de la peine à se tenir sur les jambes.
10 h. 45. La faiblesse musculaire augmente. — Petites secousses fibrillaires dans les membres.
10 h. 56. L'animal meurt en présentant quelques convulsions.

Expérience n° 25.

Pigeon (Columba livia). Poids 300 gr.

3 h. — 25 août 1893. Injection sous-cutanée de 0,001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
3 h. 30. Animal impressionné. Présente des petites secousses. Il fait des mouvements comme pour vomir, mais il ne vomit pas.
3 h. 38. L'animal vomit un liquide filant jaune verdâtre.
3 h. 42. Vomissement. — Faiblesse. — L'animal ne peut plus se soutenir sur les jambes, se tient couché sur la poitrine.
3 h. 45. Nouveaux vomissements.
4 h. 27. Nouvelle crise de vomissements. — Petites convulsions.
4 h. 55. Les vomissements continuent, fortes crises convulsives, animal faible.
5 h. 15. Nouvelles crises de vomissement.
5 h. 30. Nouvelles crises de vomissement.

6 h. 25. Animal faible, repris par des accès de vomissement.
26 août. Animal remis. — On remarque un peu de rougeur à l'endroit où l'on a fait l'injection.

EXPÉRIENCE N° 26.

Pigeon (Columba livia). Poids 280 gr.

10 h. — Injection sous-cutanée de 0,001 de digitaline Homolle et Quevenne. L'animal semble de suite se ressentir de l'empoisonnement.
10 h. 15. Animal faible. — Se soutient avec peine.
10 h. 30. S'affaisse tout à coup sans présenter aucun symptôme spécial. — Pas de vomissement.
Autopsie. — Estomac vide. — Rien d'autre de particulier, cœur en systole ventriculaire.

EXPÉRIENCE N° 27.

Caille de taille moyenne (Tetras coturnix).

3 h. — 10 octobre 1893. Injection sous-cutanée de 0,001 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne
3 h. 30. Animal faible ayant peine à se tenir sur ses jambes. — Pas de vomissement.
3 h. 45. Même état continue.— Présente de la dyspnée. Grande faiblesse.
4 h. — L'animal est très faible.
4 h. 25. L'animal est très faible presque mourant couché sur le flanc, il présente une forte dyspnée. Petites secousses fibrillaires dans tout le corps.
4 h. 35. Meurt sans présenter de convulsions, sans avoir eu des vomissements. On découvre de suite le cœur, qui bat encore et s'arrête bientôt en systole ventriculaire.

§ 8. *Expériences sur les mammifères.*

Nos expériences ont porté sur différents animaux de cette classe. Les plus sensibles à l'action de la digitaline sont le chat et le cochon d'Inde, d'après nos expériences. Le rat est non seulement de tous les mammifères le moins sensible, mais il présente en outre des phénomènes spéciaux qu'on ne remarque pas chez les animaux de cette classe.

A. Expériences sur le cobaye.

La sensibilité du cochon d'Inde pour la digitaline est relativement grande. On peut approximativement fixer comme dose toxique 0,0005 de mgr. pour 100 gr. d'animal.

M. le Prof. Prevost a constaté que l'âge a une certaine influence sur le degré de sensibilité. Les jeunes animaux seraient plus sensibles à l'action de la digitaline que les animaux adultes.

Les symptômes qu'on observe sur les cobayes intoxiqués par la digitaline ne présentent pas grand'chose de particulier.

Si la dose que l'on a injectée à l'animal n'est pas mortelle, celui-ci ne présente pas autre chose qu'un peu d'affaiblissement général et un ralentissement initial du cœur.

Si l'on injecte une forte dose de digitaline on peut observer l'accélération initiale du cœur. Au bout d'un temps relativement court le cœur se ralentit notablement et devient arythmique. L'animal présente un affaiblissement général très marqué.

La respiration devient haletante, l'animal est anxieux, les pattes antérieures, le cou, sont tendus; il a beaucoup de peine à respirer. Il est pris en même temps de petites secousses qui débutant à la tête et aux pattes antérieures, se propagent ensuite à tout le corps.

Ces secousses augmentent rapidement en nombre et en intensité, l'animal est pris de véritables convulsions et meurt généralement au cours d'une de ces crises convulsives, mais il peut aussi s'affaisser tout à coup dans un moment d'accalmie.

Expérience n° 28.

Cobaye femelle. Poids 350 gr.

4 h. 20. 23 mai 1893. Injection sous-cutanée de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
Avant l'injection le cœur bat 107 puls. p. m.

4 h. 40. Le cœur est un peu accéléré. L'animal est anxieux, il a un peu de gêne respiratoire.

3 h. 45. Petites secousses par moment.

5 h. 05. Le cœur est ralenti, ne présente pas d'intermittence. Les secousses deviennent plus fréquentes et plus intenses. La gêne respiratoire augmente.

5 h. 15. Le cœur continue à se ralentir. Les tremblements s'accentuent dans les membres antérieurs.

5 h. 20. Animal très faible, il est couché sur le flanc, il présente des secousses généralisées qui se rapprochent les unes des autres et qui augmentent d'intensité. Cœur très ralenti, intermittent.

5 h. 30. Cœur très ralenti, irrégulier. L'animal est maintenant en proie à de véritables accès de convulsions.

5 h. 55. Meurt dans un violent accès de convulsions.
Autopsie. — Le cœur est arrêté en diastole des oreillettes; les ventricules sont un peu contractés. Le gauche contient un peu de sang liquide. Il n'y a rien d'autre à remarquer dans les différents organes.

Expérience n° 29.

Cobaye jeune. Poids 200 gr.

3 h. — 16 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,0015 mgr. de digitaline. Il avait avant l'injection 117 puls. p. m.
3 h. 15. L'animal est un peu agité, il ne présente rien d'autre de particulier à noter.
3 h. 25. Animal influencé par la digitaline. Cœur ralenti. Il a des tressaillements. Présente une dyspnée assez forte.
3 h. 30. Animal faible, couché sur le côté gauche, cœur irrégulier, ralenti. Il a des convulsions assez fortes.
3 h. 32. L'animal meurt sans s'être relevé, sans convulsions.
Autopsie. — Cœur arrêté en diastole des oreillettes et des ventricules. Poumons congestionnés. Rien d'autre à remarquer dans les différents organes.

Expérience n° 30.

Cobaye adulte. Poids 510 gr.

4 h. 40. Injection sous-cutanée de 0,002 mgr. de digitaline. Avant l'injection le cœur battait 122 puls. p. m.
4 h. 50. Animal bien portant. Cœur régulier.
5 h. 10. Cœur ralenti, 90 puls. p. m. Animal un peu affaibli.
5 h. 30. Cœur ralenti, 87 puls. p. m. L'animal est affaibli, moins vivace.
5 h. 40. Le cœur s'accélère, 110 puls. p. m. L'animal semble se remettre.
6 h. — Cœur battant régulièrement et avec force, 99 puls. p. m. L'animal est moins vivace que normalement. Il ne présente rien d'autre de particulier.
10 h. 30. 18 juillet. L'animal est complètement remis. Il a repris sa force. Cœur : 122 puls. p. m.

B. Expériences sur le chat.

Le chat serait, d'après nos expériences, le mammifère le plus sensible à l'action de la digitaline. Une dose qui varie entre 0,00035 et 0,0004 de digitaline suffit pour tuer 100 gr. d'animal. Chez le chat, si la dose de digitaline, bien que mortelle, n'est pas trop forte, le premier symptôme qu'on observe est le

vomissement. Que la digitaline ait été introduite dans l'organisme par voie gastrique ou par voie hypodermique le vomissement se produit de même.

C'est le premier symptôme qui apparaît et nous serions presque tenté de dire le plus constant.

Le vomissement se produit au bout d'un temps relativement court (une demi-heure environ après l'intoxication) et ne varie pas sensiblement, que l'intoxication ait lieu par voie gastrique ou par voie sous-cutanée.

Si on injecte une très forte dose de digitaline à un chat, il peut mourir subitement sans qu'aucun symptôme ne fasse prévoir cette terminaison et dans un laps de temps très court.

Que la dose injectée à l'animal soit mortelle ou non, pourvu qu'elle ne soit pas trop forte comme nous venons de le dire, il présente des nausées peu de temps après l'injection, il se lèche les lèvres, il salive et après avoir poussé deux ou trois miaulements rauques caractéristiques, il est pris d'un accès de vomissement. Ces vomissements se répètent à plusieurs reprises. En même temps que les vomissements apparaissent, le cœur est impressionné ainsi que la respiration. Si la dose n'est pas assez forte pour tuer l'animal en une ou deux heures on voit apparaître une faiblesse très marquée de tout le système musculaire. L'animal se tient couché dans sa cage, il n'a plus la force de se tenir debout. Cette faiblesse musculaire nous a toujours paru être plus accentuée aux membres postérieurs.

L'animal peut mourir dix ou douze heures après l'injection et même plus tardivement. Il meurt généralement dans un accès de convulsions en s'affaissant tout à coup. Si la dose injectée n'est pas mortelle l'animal se remet, mais assez lentement. Il faut en général deux ou trois jours pour que les chats intoxiqués reviennent complètement à l'état normal. La faiblesse musculaire qui, comme nous l'avons déjà dit, est très fréquente chez cet animal, ne disparaît que petit à petit, en outre l'animal a, pendant les deux premiers jours qui suivent l'intoxication, un véritable dégoût des aliments.

Un phénomène accessoire que l'on observe chez le chat comme d'ailleurs chez tous les animaux qui peuvent vomir, ce ont les vomissements répétés qui surviennent après l'injection ous-cutanée de la digitaline.

On admet généralement que la digitale de même que la digitaine produisent le vomissement en irritant la muqueuse gastri-

que, de même qu'elles produisent de l'inflammation intestinale et de la diarrhée quand elles sont administrées par voie gastrique.

Le fait du vomissement se produisant à la suite d'injections intra-veineuses ou sous-cutanées de digitaline est connu, mais le processus par lequel cette substance agit pour provoquer cet acte est encore douteux.

On sait depuis les travaux de Chouppe, Lauder-Brunton, Ornellas, Grimm, Hermann, Harnack, Vulpian, David, etc., etc., que l'on peut classer les vomitifs en trois groupes selon leur mode d'emploi :

1. Vomitifs agissant par acte réflexe. L'impression porte habituellement sur les extrémités du nerf vague; type : ipécacuanha.

2. Vomitifs agissant sur le centre bulbaire lui-même (centre vomitif); type : apomorphine.

3. Vomitifs mixtes à action complexe où les deux modalités précédentes se combinent; type : émétique.

Auquel de ces trois groupes faut-il rattacher la digitaline? Si l'on sectionne les pneumogastriques on interrompt l'arc réflexe, le vomissement appartenant au premier type ne peut se produire puisque les impressions nauséeuses partant de l'estomac ne sont plus transmises au centre. Mais si le toxique agit sur le centre lui-même selon le second type, le vomissement peut survenir malgré la section des pneumogastriques. Il faut tenir compte dans cette recherche du fait que l'occlusion de la glotte est utile pour l'effort qui accompagne le vomissement et par conséquent cet acte sera toujours plus difficile chez un animal trachéotomisé, dont les spinaux ou les récurrents ont été coupés.

On sait aussi d'après les travaux de Schiff le rôle important que joue l'ouverture active du cardia dans le mécanisme du vomissement. Les animaux dont on a sectionné les pneumogastriques vomissent souvent difficilement et tardivement, ils vident avec peine leur estomac; mais ils n'en manifestent pas moins des signes de nausée et font des efforts de vomissement dans le cas où l'acte du vomissement résulte d'une action centrale, comme l'apomorphine (David). Ces symptômes manquent au contraire dans le cas d'un vomitif agissant uniquement par action réflexe. Nos expériences nous ont d'ailleurs toujours donné le même résultat chez les animaux dont les nerfs vagues étaient sectionnés. Nous avons

toujours vu chez les animaux le vomissement se produire comme à l'état normal. On sait par les expériences de Hermann, Kleinmann et Simonowitsch que le tartre stibié se retrouve dans l'estomac, même quand le vomissement a été provoqué par injection hypodermique, d'où ces auteurs concluent que l'antimoine peut agir par élimination sur les terminaisons gastriques du nerf vague [1]. La digitaline semble irriter la muqueuse gastrique et son injection produit le vomissement. Le vomissement survient de même lorsque la digitaline est introduite dans l'organisme par voie sous-cutanée.

Pour contrôler nos expériences et pour être tout à fait fixé sur le mode dont cette substance produit le vomissement, nous avons recherché si nous pourrions déceler la présence de la digitaline dans l'estomac des animaux qui avaient été intoxiqués par voie hypodermique, mais nous n'avons jamais réussi à démontrer sa présence.

Nous nous servîmes, dans ces recherches, pour séparer la digitaline des matières organiques, de la méthode d'Homolle que nous décrirons dans le chapitre suivant, quand nous nous occuperons de la question relative à l'élimination de cette substance.

Les vomissements s'étant toujours produits chez les animaux dont les vagues étaient sectionnés comme chez les animaux normaux, comme nous n'avons jamais retrouvé la digitaline ni dans l'estomac ni dans les matières vomies des animaux intoxiqués par voie hypodermique, nous croyons pouvoir en conclure que la digitaline agit sur le centre vomitif de la même façon que l'apomorphine et non par action réflexe en irritant les terminaisons nerveuses dans l'estomac.

Voici quelques-unes de nos expériences :

Expérience n° 31.

Chat jeune. Poids 1,280 gr.

4 h. — 17 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
Au moment de l'injection l'animal a 122 puls. p. m.

4 h. 20. Animal anxieux. — Miaule sans cesse quoiqu'il ne soit pas enfermé. Cœur légèrement ralenti.

4 h. 40. Même état. Pouls 114 p. m.

[1] *Revue méd. de la Suisse romande*, septembre 1887.

4 h. 50. L'animal pousse deux ou trois miaulements rauques et est pris par un accès de vomissement. Il est affaibli.
4 h. 55. Nouveaux vomissements. Animal affaibli. Miaule faiblement. Pouls ralenti 90 puls. p. m.
5 h. 10. Nouveau vomissement. Animal très faible couché dans sa cage, il ne bouge pas. Présente une légère gêne respiratoire.
5 h. 17. Nouvelle crise de vomissement. Voix complètement éteinte. Affaiblissement musculaire très prononcé.
5 h. 35. Le même état persiste. Nouveau vomissement.
9 h. — 18 juillet. Animal toujours malade, très faible. Faiblesse musculaire, a de la peine à se tenir debout.
10 h. — Même état de faiblesse.
12 h. — » » »
2 h. 30. Animal toujours faible, ne peut se traîner qu'avec peine.
3 h. 30. Même état.
5 h. — Animal très malade, de plus en plus faible. T. R. 37. Pupille dilatée.
9 h. — 19 juillet. L'animal n'a point touché à sa nourriture. Il est très faible. Cette faiblesse porte surtout sur le train postérieur. L'animal marche avec les pattes antérieures et il traîne les pattes postérieures qui ne peuvent le soutenir.
2 h. — L'animal est mieux que ce matin. Il peut marcher, mais la démarche est chancelante.
20 juillet. Animal presque complètement remis quoique très faible; ce qui peut-être tient à ce que depuis 2 jours il refuse toute nourriture.
21 juillet. Animal complètement remis.

Expérience n° 32.

Jeune chat. Poids 1,100 gr.

4 h. 15. 25 juillet 1893. On injecte à un jeune chat 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
4 h. 25. L'animal a de la salivation, se lèche les lèvres, pousse des miaulements rauques.
4 h. 30. Animal pris par des vomissements.
4 h. 45. Animal affaibli. Présente encore des vomissements.
5 h. — Animal faible, plaintif. Vomissements.
5 h. 20. Animal très faible couché dans sa cage se plaignant continuellement, a encore eu des vomissements.
5 h. 40. Meurt dans un accès de convulsions.

Autopsie : Poumons normaux un peu hypérémiés. Cœur dur. Cavités ventriculaires vides presque en systole. Estomac, intestin pâles exsangues. Reins un peu congestionnés. Rien d'autre de particulier. Les vomis-

ments, l'estomac et le contenu stomacal de cet animal traités par la méthode d'Homolle ne décèlent aucune trace de digitaline.

Réaction chimique et physiologique.

Expérience n° 33.

Jeune chatte. Poids 1000 gr.

11 h. 30. 13 septembre 1893. Injection sous-cutanée de 0,0015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

11 h. 50. Animal plaintif, pousse des miaulements rauques, se lèche les lèvres.

12 h. — Vomissements de matières alimentaires.

1 h. — Animal malade, présente un peu de faiblesse musculaire, vomissement.

2 h. — Animal présentant encore un peu de faiblesse musculaire, n'a plus eu de vomissements.

4 h. — L'animal est presque remis complètement, ne présente plus qu'un peu de faiblesse musculaire.

Expérience n° 34.

Chatte adulte. Poids 2,920 gr.

2 h. 30. 6 septembre 1893. Injection sous-cutanée de 0,008 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

3 h. 05. Animal plaintif. Présente un peu de salivation et des mouvements de mastication.

3 h. 20. Après avoir poussé deux ou trois miaulements rauques il est pris d'efforts de vomissements.

3 h. 33. Vomissement. Animal faible. Marche avec peine.

4 h. — Encore deux crises de vomissements.

4 h. 27. Animal faible, couché par terre, ne bouge plus. Il peut cependant encore se tenir debout et marche, mais avec peine.

4 h. 30. Nouvelle crise de vomissements.

4 h. 45. L'animal est sacrifié. On sort l'estomac entre deux ligatures et on le fait macérer dans l'alcool. L'estomac ne contenait qu'un peu de liquide verdâtre spumeux ayant l'apparence de la bile. Les différents organes ne présentent rien de particulier à noter. Le contenu stomacal et l'estomac ne laissent pas déceler de la digitaline. Réaction chimique et physiologique. Les vomissements ne donnent rien non plus.

Expérience n° 35.

Chatte adulte. Poids 3,010 gr.

[illegible] 1. — 23 août 1893. Injection sous-cutannée de 0,008 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

4 h. — L'animal fait des efforts de vomissement, il ne vomit que des mucosités blanchâtres.

11 h. — 24 août. Animal affaibli, même état de prostration qu'hier, a vomi pendant la nuit, a eu une selle normale.

2 h. — On fait une nouvelle injection de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

2 h. 40. Animal très faible. Présente de la dyspnée, a fait un effort de vomissement.

3 h. — Animal très faible. Reste couché dans sa cage, n'a presque plus la force de se relever.

3 h. 30. Animal de plus en plus faible. Nouveau vomissement.

4 h. — Animal très faible, deux nouvelles crises de vomissement. Il rend un peu de liquide jaune verdâtre.

4 h. 25. L'animal est sacrifié. On sort l'estomac entre deux ligatures et on le met à macérer dans l'alcool. Les différents organes ne présentent rien de particulier à noter.

A l'ouverture du thorax le cœur est arrêté en systole ventriculaire.

L'estomac et le contenu stomacal traités par la méthode d'Homolle ne laissent pas déceler de digitaline.

Expérience n° 36.

Jeune chat. Poids 1,230 gr. — Section des nerfs vagues. Vomissements. Mort.

2 h. — 16 septembre 1893. On découvre le paquet vasculo-nerveux des deux côtés à la région du cou et après avoir isolé les deux nerfs vagues et s'être assuré par le courant électrique qu'on ne s'est pas trompé, on sectionne les deux nerfs. On fixe en même temps une canule dans la trachée.

4 h. — Injection sous-cutanée de 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

4 h. 20. Animal légèrement impressionné. Avale fréquemment, a de la salivation, se lèche les lèvres. Paraît avoir des nausées.

4 h. 25. L'animal est pris de vomissements. Il a deux efforts de vomissements suivis du rejet d'un liquide blanc spumeux un peu filant. Cœur fréquent, fort, régulier.

5 h. — Animal peu influencé. A encore vomi, mais il n'a pas rendu de matières alimentaires.

5 h. 40. Crise de vomissement. L'animal rend des matières alimentaires.

5 h. 47. Nouvel accès de vomissements, rend de la viande qui a à peine subi un commencement de digestion.

6 h. — Encore des vomissements. Il ne vomit rien que des mucosités.

8 h. 30. 17 septembre. L'animal a vomi encore pendant la nuit. Il est assez bien remis de son intoxication, ne présente qu'un peu de

faiblesse musculaire. Il a de la dyspnée due probablement à la section des pneumogastriques. L'animal a uriné.

9 h. 30. Nouvelle injection de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

10 h. 07. L'animal vomit des mucosites.

10 h. 40. Vomissement abondant de matières muqueuses. Animal faible, ne se tient debout qu'avec peine.

10 h. 43. Il s'affaisse tout à coup sur le côté, il est pris de violentes convulsions. La canule n'est pas bouchée. Trois crises convulsives.

10 h. 45. Nouvelle crise de convulsions. Il a des petites secousses dans les quatre membres.

10 h. 52. L'animal meurt sans présenter de nouvelles convulsions.

Autopsie. — Cœur arrêté presque en systole. Les ventricules ne contiennent que très peu de sang liquide. Poumons un peu congestionnés surtout à la base. Rien d'autre de particulier à noter dans les différents organes.

Expérience n° 37.

Jeune chat mâle. Poids 1,200 gr. — Section des nerfs vagues. Vomissements. Mort.

10 h. — 25 septembre 1893. On découvre les nerfs vagues des deux côtés du cou, on les isole et après s'être assuré par le courant électrique que l'on ne se trompait pas, on les sectionne. On place en même temps une canule dans la trachée.

L'animal est privé de nourriture depuis hier.

11 h. 30. Injection sous-cutanée de 0,004 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

11 h. 45. L'animal semble un peu influencé, se lèche les lèvres, semble avoir des nausées. Le cœur ne paraît pas influencé.

12 h. 05. Est pris d'un effort de vomissement, ne rend que quelques mucosités.

1 h. 53. Nouvel accès de vomissements.

3 h. — Animal très faible, a de la peine à se tenir debout.

4 h. — Animal très faible, cœur affaibli, accéléré. Il reste couché dans sa cage, ne peut plus se tenir debout. Vomissements.

5 h. — Animal toujours dans le même état.

25 septembre. Trouvé mort.

Autopsie. — Rigidité cadavérique. Cœur arrêté en diastole. Les ventricules contiennent du sang. Poumons un peu congestionnés. Estomac, intestins pâles, exsangues.

Rien de particulier.

C. Expériences sur le lapin.

Le lapin est un des mammifères les moins sensibles à l'action de la digitaline, comme Stannius l'avait déjà signalé.

D'après nos expériences la dose toxique minimale serait de 0,0025 à 0,003 mgr. pour 100 gr. d'animal. Il faut toutefois faire ici une remarque. Il nous a semblé que les animaux à jeun sont beaucoup plus sensibles à l'action de la digitaline que les animaux qui ont pris de la nourriture.

Dans le premier cas la dose mortelle serait beaucoup moindre, 0,0007 environ pour 100 gr. d'animal.

Les symptômes présentés par les lapins intoxiqués par la digitaline ne sont pas bien saillants. L'action sur le cœur est la même chez cet animal que chez les autres mammifères. A petite dose la digitaline ralentit d'abord le cœur de l'animal pour le ramener ensuite à l'état normal ou même produire une accélération. Si la dose est forte on peut observer l'accélération initiale du cœur.

Les lapins ne peuvent pas vomir.

L'affaiblissement musculaire est plus lent à se montrer que chez les autres animaux. La température rectale s'abaisse généralement chez le lapin soumis à l'action d'une forte dose de digitaline, comme cela est d'ailleurs aussi le cas chez les autres animaux à sang chaud.

Quand la dose n'est pas mortelle l'animal se remet facilement et assez vite.

Si la dose injectée est mortelle l'animal arrive à un état de prostration très marquée. Il se tient couché, présente de la dyspnée, de petites secousses. Il meurt en général dans un accès de convulsions, mais il peut s'affaisser tout à coup sans convulsions.

Expérience n° 38.

Lapin mâle. Poids 1,390 gr.

3 h. — 27 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,010 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. Au moment de l'injection, 120 puls. Resp. 90.

3 h. 20. Pouls et respiration normaux. L'animal mange paisiblement.

4 h. — Rien de particulier. Pouls 108. Respiration normale.

4 h. 30. L'animal n'est pas visiblement influencé. Pouls, resp. normaux. T. R. 39,7.

5 h. — Rien de particulier.

28 juillet. Animal bien portant. Pouls 126. R. normale. T. R. 39,4.

Expérience n° 39.

Lapin femelle. Poids 1,580 gr.

4 h. — 28 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,020 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. Au moment de l'injection l'animal présente 105 puls. et 90 insp. p. m.

4 h. 20. Rien de particulier.

4 h. 40. Cœur un peu ralenti, 92 puls. p. m. Respiration normale. L'animal mange tranquillement, il n'a pas du tout l'air d'être influencé par la digitaline.

5 h. — Rien d'appréciable.

5 h. 45. Cœur, 103 puls. p. m. Resp. 90 insp. p. m. T. R. 38,8.

29 juillet. Animal bien portant. Cœur 111 puls. p. m. R. 90. T. R. 39,2.

Expérience n° 40.

Lapin mâle. Poids 1,700 gr.

11 h. 15. 13 août 1893. L'animal est à jeun depuis le 12 août au matin. Injection sous-cutanée de 0,020 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. Au moment de l'injection le cœur bat 114 puls. p. m. Il y a 92 insp. p. m. T. R. 38.5.

12 h. — Rien de particulier à noter.

8 h. — 14 août. Animal trouvé mort.

Autopsie. — Pas de rigidité cadavérique. Poumons normaux. Cœur en systole ventriculaire. Les oreillettes gorgées de sang présentent encore quelques battements. Foie congestionné. Estomac rempli d'une bouillie noirâtre. La muqueuse ne présente pas de lésions. Reins et intestin normaux. La vessie est remplie d'urine que l'on recueille directement pour y rechercher la digitaline.

Expérience n° 41.

Lapin femelle. Poids 1,600 gr.

11 h. — 8 août 1893. Injection sous-cutanée de 0,030 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne. L'animal présente au moment de l'injection 110 puls. p. m., 95 insp. T. R. 38.7.

12 h. — Rien de particulier.

2 h. — Cœur 120; 90 insp. p. m. On fait une nouvelle injection de 0,010 mgr. de digitaline.

[illegible] h. 30. L'animal a l'air malade. Il est affaibli, il ne mange plus. Le cœur bat encore bien. Pas de dyspnée.

[illegible] h. — Animal de plus en plus faible. Cœur ralenti. Gêne respiratoire. Présente des petites secousses dans tout le corps.

3 h. 30. Animal de plus en plus faible. Ne peut se tenir debout, cœur ralenti. Resp. gênée, T. R. 37.

4 h. — La faiblesse s'accentue de plus en plus. Cœur ralenti, faible.

5 h. — L'animal présente quelques convulsions. Il est très bas. Réf. général. T. R. 35.

5 h. 12. L'animal meurt sans présenter des convulsions.

Autopsie. — Poumons normaux. Cœur en diastole; présente encore quelques légers battements des oreillettes. Estomac rempli d'une grande quantité de matières alimentaires. Ne présente rien d'autre de particulier. Reins, intestin normaux. Vessie normale.

D. Expériences sur le rat.

Le rat présente une insensibilité très prononcée à l'action de la digitaline qui nous a été signalée comme nous l'avons dit par M. Prevost, et qui a même été le point de départ de nos recherches.

On peut arriver à provoquer la mort chez cet animal au moyen de la digitaline, mais il faut pour cela des doses très fortes.

D'après nos expériences la dose minimale mortelle pour un rat serait variable entre 0,010 et 0,012 mgr. par 100 gr. d'animal.

L'âge nous a paru avoir une certaine influence, les jeunes animaux seraient relativement plus sensibles que les animaux adultes.

M. le Prof. Prevost a attiré également notre attention sur les symptômes nerveux que la digitaline provoque sur le rat et qu'il avait déjà signalé du reste dans son mémoire du 15 septembre 1893 [1].

Ces symptômes nerveux se caractérisent spécialement par de la faiblesse et de l'incoordination des mouvements. L'animal offre même la tendance à la rotation soit en cercle, soit en manège, soit même sur son axe. Ces mouvements ne s'effectuent pas toujours dans la même direction. Ils paraissent être sous la dépendance d'un état vertigineux.

Survient ensuite un affaiblissement des mouvements volontaires, l'animal marche à peine en traînant les membres postérieurs et peut succomber au progrès de la paralysie.

La sensibilité tactile est conservée jusqu'à la fin.

[1] Ce volume, page 98.

Lorsque les deux premiers symptômes seulement se manifestent les animaux intoxiqués se remettent dans un laps de temps assez court.

Dès que la faiblesse musculaire devient très apparente, la respiration devient haletante et les animaux, après être restés un temps relativement long dans cet état, finissent généralement par succomber à l'action de la digitaline.

Il faut, en général, même avec une dose très forte un temps assez long pour voir survenir la mort (deux à trois jours).

Les rats intoxiqués par la digitaline meurent en général sans convulsions.

Expérience n° 42.

Gros rat blanc (albinos, Mus decumanus). Poids 125 gr.

6 h. — 25 mai 1893. Injection sous-cutanée de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
6 h. 15. Rien d'appréciable.
6 h. 30. Animal bien portant. Pupille contractée.
7 h. — Rien de particulier.

Expérience n° 43.

Rat noir. Poids 105 gr.

Animal endormi à l'éther.
4 h. — Injection sous-cutanée de 0,005 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.
4 h. 15. Rien de particulier.
4 h. 30. Animal bien portant.
5 h. — N'est aucunement influencé par la digitaline.
Bien portant le 24 juin.

Expérience n° 44.

Rat noir. Poids 97 gr.

Anesthésie à l'éther.
3 h. — 28 juillet 1893. Injection sous-cutanée de 0,008 mgr. de digitaline.
3 h. 30. Rien d'appréciable.
4 h. 15. Animal un peu faible; se défend moins bien. Paraît haletant.
5 h. — Mis à terre il tourne en exécutant des mouvements de manège, tantôt à gauche, tantôt à droite. Il présente de la faiblesse, et un peu de contractions pendant la démarche.
6 h. 30. Animal faible, démarche incertaine. Pas de mouvements de manège.
29 juillet. Animal guéri et n'offrant rien d'anormal.

Expérience n° 45.

Rat blanc (Mus decumanus). Poids 92 gr.

3 h. 30. 1er août 1893. Injection sous-cutanée de 0,010 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

4 h. — Animal impressionné. Reste immobile dans sa cage, même si on vient à l'exciter ne réagit plus si fortement qu'auparavant.

5 h. — Animal influencé. Mis par terre il tourne en exécutant des mouvements de manège.

5 h. 30. Même état. Présente en outre de la dyspnée. Réagit de moins en moins quand on le touche.

10 h. — 2 août. Animal très affaibli, se tient couché sur le côté droit. Si on ne l'excite pas, et qu'on le mette par terre, il ne bouge pas. Si on l'excite il marche, mais il est très faible. Il tombe toujours du côté droit, il semble que les membres surtout ceux du côté droit ne peuvent plus supporter le poids du corps. Mouvement de manège. L'animal marche en décrivant un cercle et tombe presque à chaque pas.

11 h. — Le même état persiste.

2 h. 30. L'animal est plus malade que ce matin. La sensibilité tactile est conservée, mais il ne peut plus marcher, se tient couché sur le flanc et si on le force il essaye, mais inutilement de marcher.

4 h. — Animal encore plus malade. Forte dyspnée.

5 h. — Même état persistant.

5 h. 30. Même état, dyspnée très forte.

10 h. — 3 août. Trouvé mort.

Autopsie. — Rigidité cadavérique. Poumons présentant un peu de congestion. Cœur en systole. Ventricules exsangues. Foie, reins légèrement congestionnés. Rien d'autre de particulier.

Les recherches auxquelles nous nous sommes livré sur différentes espèces d'animaux nous permettent de dresser le tableau suivant, représentant la dose minimale toxique de digitaline Homolle et Quevenne, pour chaque espèce, rapportée à 100 gr. d'animal. Il est évident que les chiffres que nous donnons ne sont qu'approximatifs, comme le sont toujours les chiffres de toxicité, d'autant plus que pour certaines espèces animales sur lesquelles portent nos expériences, le matériel dont nous avons pu disposer n'a pas été assez considérable pour les rendre concluantes.

Dose mortelle minimale pour 100 gr. d'animal.

TABLEAU.

Poissons	Perche	
	Cyprin (Cyprinus auratus)	0.00025
	Anguille.	
	Pigeon	0.00035
	Chat	0.0004
	Cochon d'Inde	0.0005
	Bombinator igneus	0.0015
	Tortue (Emys. europea)	0.0016 à 0.0018
	Lapin	0.003
	Grenouille rousse	0.005
	Lézard : en moyenne	0.008
	Grenouille verte	0.010
	Rat	0.012
	Crapaud (Bufo cinereus) très peu sensible, pas sensible à	0.036
	Couleuvre, à peu près	0.090

Comme on peut voir les animaux les plus sensibles à l'action de la digitaline sont la perche, le cyprin, l'anguille, le pigeon et le chat ; les moins sensibles sont le rat et la couleuvre.

La couleuvre présente une insensibilité frappante à l'action de la digitaline.

Un homme d'un poids de 70 kgr. serait tué avec presque la moitié de la dose qu'il faut pour tuer 100 gr. de couleuvre. On peut d'autre part se convaincre en examinant le tableau ci-dessus que le *Bombinator igneus* et la grenouille paraissent bien plus sensibles à l'action de la digitaline qu'ils ne le sont en réalité à cause de leur poids extrêmement faible.

La différence d'action que présente la digitaline sur les animaux n'est pas spéciale d'ailleurs à ce poison, on a observé des faits analogues pour la morphine, l'atropine, la strychnine, etc.

La morphine non seulement est plus ou moins bien supportée par les différents animaux, mais aussi elle produit des effets ifférents suivant l'espèce.

On connaît l'effet que la morphine produit souvent sur les renouilles, effet qui ressemble à celui produit par la strychine.

La sensibilité des différents animaux est aussi très variable pour l'atropine. Le lapin en particulier présente une sensibilité très faible à l'action de l'atropine.

Ici comme pour la morphine c'est encore l'homme qui est le plus sensible.

La strychnine quoique ne présentant pas d'action différente chez les divers animaux offre de notables variations au point de vue de la dose toxique. L'homme ici encore serait le plus sensible à l'action du toxique. La brucine agit différemment chez la grenouille rousse et chez la verte. (Thèse Winzenried [1].)

CHAPITRE II

Examen des hypothèses que l'on peut faire pour expliquer la diversité d'action de la digitaline chez les espèces animales.

Les hypothèses que l'on peut faire pour expliquer la diversité de sensibilité des animaux vis-à-vis de la digitaline sont assez nombreuses.

Nous avons examiné les alternatives suivantes:

1° Peut-on la considérer comme une particularité commune aux animaux d'une même classe zoologique ?

2° S'expliquerait-elle par une accoutumance due au port d'un venin agissant dans le même sens que la digitaline?

3° La digitaline serait-elle détruite dans l'organisme des animaux peu sensibles à son action, ou retenue par le foie?

4° Le sang, chez les animaux peu sensibles à la digitaline, présenterait-il des propriétés anti-toxiques vis-à-vis de ce poison?

Ce chapitre est consacré à la discussion de ces hypothèses.

I. *Influence du classement zoologique.*

Tout d'abord on peut se demander si la sensibilité plus ou moins grande à la digitaline que présentent les différents animaux est une particularité commune *aux animaux d'une même classe zoologique.*

[1] L. Winzenried. Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique de la brucine. Thèse de Genève, 1882, et Soc. biologie, 1882.

On peut facilement répondre à cette question que cette insensibilité présentée par quelques espèces animales à l'action de la digitaline est un phénomène absolument indépendant de tout classement zoologique.

En effet nous avons à considérer d'une part la sensibilité relativement grande que présente le *Bombinator igneus* à l'action de la digitaline et d'autre part l'immunité pour ainsi dire complète dont jouit le crapaud commun à l'égard de ce même toxique; ces deux animaux appartiennent néanmoins non seulement à la même classe zoologique, mais ils sont groupés dans un même ordre, celui des batraciens anoures, section des bufonides.

Le lézard et la couleuvre appartiennent aussi à la même sous-classe zoologique, mais pas au même ordre; le premier tout en n'étant pas très sensible à l'action de la digitaline en est cependant assez vivement impressionné, la couleuvre au contraire présente une insensibilité très prononcée à l'action de ce même toxique.

Il faut des doses très fortes pour arriver à tuer un de ces animaux.

Pour terminer cette question nous citerons encore le cochon d'Inde et le rat. Ces deux animaux appartenant à la même classe ou même ordre zoologique présentent une différence très frappante au point de vue du degré de sensibilité vis-à-vis de la digitaline.

D'après ce que nous venons de dire et si l'on s'en rapporte aussi au tableau placé au chapitre Ier on peut conclure que le peu de sensibilité que présentent certains animaux à l'action de la digitaline ne tient pas à une classe zoologique et n'est pas l'apanage d'un groupement naturel des espèces, mais c'est une insensibilité spéciale, propre à une espèce, insensibilité qu'elle ne partage pas nécessairement avec les espèces voisines.

II. *Accoutumance. Venins et toxicité du sang.*

L'insensibilité, que présentent certaines espèces à l'action de la digitaline, n'étant pas due à un groupement zoologique spécial on peut se demander si cette insensibilité ne tient pas peut-être à *l'accoutumance créée chez certaines espèces* par le port d'un venin agissant dans le même sens que la digitaline.

Gratiolet et Cloëz les premiers avaient en 1851 signalé sans

les analyser les propriétés toxiques du liquide lactescent contenu dans les follicules cutanées du crapaud commun.

Vulpian le premier analysa en 1854 et 56 les effets produits sur les animaux par le liquide sécrété par le crapaud commun et la salamandre. Il démontra que ce liquide a un effet tout à fait semblable à la digitaline et aux autres substances désignées sous le nom de poisons du cœur.

Fornara en 1877 isole le principe actif de ce même liquide. Ce principe actif, la *phrynine,* agit sur le cœur de la même façon que la digitaline. Il produirait des abcès à la suite de son introduction par voie sous-cutanée.

D'après Vulpian et Claude Bernard le crapaud peut être intoxiqué par son propre venin, mais il faut pour cela des doses très fortes, à tel point que Vulpian avait dans une première communication faite à la Société de biologie en 1854 déclaré que le crapaud ne pouvait pas être intoxiqué par son propre venin. — La résistance que ces animaux opposent à leur propre venin fut attribué à l'accoutumance par suite d'une résorption par le sang d'une partie des produits glandulaires.

MM. Phisalix et Bertrand ont essayé dernièrement de démontrer d'une manière certaine la pénétration dans le sang des produits vénéneux de la glande. Ces auteurs disent avoir trouvé que non seulement le sang de crapaud est toxique, mais que les symptômes d'intoxication sont identiques à ceux produits par le venin lui-même.

Les mêmes auteurs cherchèrent à savoir si les principes actifs du sang et du venin étaient de même nature chimique. Ils constatèrent que ces principes ne se ressemblent nullement. Cette identité physiologique des principes toxiques malgré la dissemblance chimique pourrait s'expliquer d'après les mêmes auteurs, en supposant que le même noyau soit associé dans les deux humeurs à des fonctions chimiques différentes ne modifiant pas son action physiologique, mais suffisante pour en empêcher la séparation par une même méthode chimique.

MM. Phisalix et Bertrand tirent de leur travail la conclusion que la présence des principes actifs du venin dans le sang explique suffisamment l'immunité relative du crapaud pour son propre venin.

Le crapaud d'autre part présente aussi une immunité presque complète à l'action de la digitaline, de façon qu'après avoir répété les expériences de ces auteurs nous nous sommes

demandé si la cause de cette insensibilité à l'action de la digitaline que l'on remarque chez quelques autres animaux, ne pouvait peut-être pas tenir à une condition particulière du sang, qui étant toxique de la même façon que celui du crapaud pourrait diminuer jusqu'à un certain point leur sensibilité à l'action de la digitaline.

Dans ce but nous avons examiné le sang de la couleuvre et du rat qui d'après nos expériences seraient les deux animaux les moins sensibles à l'action de la digitaline. Nous avons trouvé que le sang de couleuvre est très toxique quand il est injecté soit dans le péritoine, soit sous la peau des cobayes. Il exerce son action toxique aussi sur les grenouilles. Nous nous servîmes dans nos expériences de la méthode qui consiste à prendre directement le sang dans le cœur de l'animal et à l'injecter tel quel.

Ce fait que nous avions constaté le 22 juillet 1893 pour la première fois vient d'être confirmé par MM. Phisalix et Bertrand dans une récente communication faite à l'Académie des sciences le 8 janvier 1894. Par contre nous avons injecté, en nous servant de la même méthode, du sang de rat à des cobayes, à des grenouilles, à des tortues, et ces animaux ne s'en sont ressenti d'aucune façon.

Le sang de rat n'est donc absolument pas toxique pour d'autres animaux qui sont très sensibles à l'action de la digitale. On peut donc conclure de nos expériences que la cause de l'insensibilité que présentent certains animaux à l'action de la digitaline ne tient pas à la toxicité de leur sang, car si celui-ci est toxique chez les uns (crapaud, couleuvre) il ne l'est pas pour les autres (rat). De plus on sait par les travaux de Angelo Mosso et Ugolino Mosso que le sang d'anguille est toxique et même qu'il présente une toxicité relativement grande, car 0,002 gr. suffisent pour tuer un lapin ; or l'anguille présente une sensibilité très grande à l'action de la digitaline.

On ne peut donc admettre l'hypothèse d'une accoutumance créée par l'existence d'un venin agissant dans le sens de la digitaline, pour expliquer le peu de sensibilité de certaines espèces vis-à-vis de ce poison. Nous allons rapporter ici quelques expériences relatives à la toxicité du sang.

Expérience n° 46.

1. 10. 22 juillet 1893. On saigne une grosse couleuvre en prenant le sang directement dans le cœur et on injecte 2 cc. de ce sang sous la peau d'un petit cochon d'Inde.

3 h. 20. L'animal présente des symptômes assez marqués de malaise.
3 h. 45. Animal très malade, présente de la dyspnée, il est comme paralysé. Pouls ralenti.
4 h. — Animal de plus en plus malade. Reste immobile même si on l'excite. Forte dyspnée.
4 h. 15. Animal très affaibli. Refroidissement. Ralentissement du pouls. Pas d'hématurie.
4 h. 27. Convulsions.
4 h. 28. Meurt au milieu de ces convulsions.
Autopsie. — Estomac un peu congestionné. Arborisation de la muqueuse. Intestins normaux. Reins normaux. Cœur gorgé de sang, arrêté en diastole. Poumons normaux, pas congestionnés.

Expérience n° 47.

3 h. 15. 22 juillet 1893. Avec le sang de la même couleuvre on injecte 2 cc. dans le péritoine à un autre petit cochon d'Inde.
3 h. 30. L'animal est très malade. Il présente de la dyspnée. Insensible au toucher. Refroidissement. Ralentissement du pouls.
4 h. 15. Animal malade, présente de la dyspnée, de plus en plus faible. Pas d'hématurie.
4 h. 30. Dyspnée augmentée. L'animal présente des convulsions asphyxiques.
4 h. 50. Mort avec les symptômes de l'asphyxie.
Autopsie. — Violente congestion du tube digestif surtout du gros intestin. L'estomac violacé présente de petites ecchymoses. Arborisation des coronaires. Estomac rempli de matières alimentaires. Pointillés hémorragiques à la muqueuse stomacale. Poumons congestionnés. Les oreillettes battent encore. Ventricules flasques, contiennent un peu de sang liquide. Le cœur est diastolé. Un peu de sang pris dans le cœur du cobaye est examiné au microscope; il ne laisse pas découvrir de globules appartenant au sang de couleuvre.
En examinant par contre un caillot trouvé dans le péritoine on le trouve composé de globules allongés elliptiques comme ceux de la couleuvre.
Les reins ne sont pas congestionnés.

Experience n° 48.

Grenouille verte A (Rana esculenta). Poids 30 gr.

3 h. 20. 22 juillet. On injecte 1 cc. de sang de couleuvre dans le sac lymphatique d'une grenouille.
5 h. 30. L'animal ne présente rien de particulier.
10 h. — 23 juillet. Animal influencé. Moins vivace. Il réagit aux excitations, mais faiblement. Il ne peut plus sauter.

2 h. — Animal très faible. On découvre les nerfs sciatiques qui ne sont plus excitables au courant électrique. Les muscles mis à nu ne donnent que des contractions localisées au point excité. On découvre le cœur qui s'arrête presque aussitôt en diastole.

Grenouille verte B (Rana esculenta). Poids 28 gr.

3 h. 20. 22 juillet. Injection dans le sac lymphatique de 2 cc. de sang de couleuvre.
4 h. 20. Animal impressionné, mais ne présente pas des phénomènes bien marqués.
5 h. 30. Animal un peu moins vivace.
Rien d'autre d'appréciable.
23 juillet. Animal trouvé mort ce matin. Le cœur est arrêté en systole.
Animal complètement inexcitable au courant électrique.

Grenouille verte C. Poids 32 gr.

3 h. 20. 22 juillet. Injection dans le sac lymphatique de 3 cc. de sang de couleuvre.
4 h. — L'animal est impressionné.
4 h. 25. On découvre le cœur. il est très faible, bat lentement. Ne présente pas de péristaltisme, ni aucun phénomène semblable à ceux produits par la digitaline.
5 h. — L'animal meurt. Cœur en diastole et complètement inexcitable.

Nous nous bornerons aux expériences que nous venons de citer; d'autres analogues n'offrent rien de particulier et sont en tous points semblables aux premières.

III. *Destruction dans l'organisme; élimination.*

Les deux premières hypothèses que nous venons de discuter ne pouvant pas servir à expliquer d'une manière satisfaisante l'insensibilité que présentent certaines espèces animales à l'action de la digitaline, il nous reste à examiner une autre hypothèse :

La digitaline serait-elle détruite dans l'organisme des animaux non sensibles; serait-elle éliminée intacte en partie au moins par animaux sensibles ?

Pour répondre à cette question nous avons fait des recher-es sur l'élimination de la digitaline.

Nous avons recherché cette substance dans l'urine, l'estomac,

la salive, le contenu stomacal, les matières vomies des animaux intoxiqués soit sensibles soit insensibles à l'action de la digitaline introduite par voie hypodermique, et nous n'avons jamais réussi à déceler la digitaline dans aucun de ces liquides ou organes sauf dans l'urine et encore d'une façon exceptionnelle chez le chat. On sait d'ailleurs par les travaux de Homolle et Quevenne que ces auteurs n'ont pu isoler la digitaline dans les urines ; Dragendorff et Brandt, sur un très grand nombre d'examens, ne l'ont retrouvée que deux fois dans les urines d'un chat.

Il est infiniment probable sinon certain que la digitaline se décompose dans l'organisme et que l'économie élimine ensuite très lentement les produits de décomposition de cette substance.

En effet jamais aucun expérimentateur n'a pu retrouver cette substance dans les différentes humeurs de l'économie et d'autre part on connaît, à l'heure qu'il est, deux produits de décomposition de la digitaline qui furent même étudiés physiologiquement par Perier, nous voulons parler de la toxirésine et de la digitorésine.

Tout le monde connaît l'effet, l'action cumulative de la digitaline ; or, d'après les expériences de Van der Heide qui publia un mémoire sur la digitaline et son action cumulative, cette action cumulative se manifesterait à un moment donné quelle que soit la voie d'introduction du toxique. Les phénomènes de l'action cumulative ne sauraient donc être attribués à l'absorption en masse de plusieurs doses consécutives retenues pendant quelque temps dans le tube digestif.

Van der Heide propose une explication à ce phénomène qui nous paraît être assez satisfaisante dans l'état actuel de nos connaissances. D'après cet auteur la digitaline n'étant pas éliminée en nature par les urines ; il est bien vraisemblable qu'elle doit être décomposée dans l'organisme et qu'elle forme avec la substance constituante des éléments anatomiques des combinaisons qui sont à la fois lentes à se former et lentes à se détruire.

Comme on le voit, il faut bien admettre qu'il est infiniment probable que la digitaline se décompose dans l'organisme, mais cette décomposition aurait lieu chez tous les animaux qu'ils soient ou non sensibles à l'action de la digitaline, de façon que cette hypothèse aussi ne peut pas expliquer la différence de sensibilité que l'on remarque chez les différentes espèces animales.

Nous allons rapporter ici quelques-unes de nos expériences relatives à l'élimination de la digitaline, en décrivant les méthodes dont nous nous sommes servi pour nos recherches.

Nous nous sommes servi dans nos recherches des réactions chimique et physiologique.

Nous avons pour rechercher la digitaline dans la salive, établi des fistules salivaires chez des chats. Nous avons recueilli la salive au moyen de petits flacons en verre attachés au canal sécréteur de la glande.

Il faut faire très attention en se servant de la réaction physiologique, car il existe de nombreuses causes d'erreur qui pourraient facilement amener à des conclusions erronées. Nous voulons parler de la difficulté que l'on a dans certains cas de se débarrasser soit des sels potassiques dans les urines, soit des sels biliaires pour le contenu stomacal ; substances qui, comme on le sait, ont une action quelque peu analogue à celle de la digitaline sur le cœur des grenouilles. Nous nous servîmes constamment pour les réactions physiologiques du petit *Bombinator igneus* qui est comme nous l'avons dit très sensible à l'action de la digitaline et qui présente les mêmes avantages que la grenouille relativement à l'examen du cœur.

Nous nous servîmes, pour séparer la digitaline des matières organiques, de la *méthode d'Homolle.*

Voici son procédé : Traiter directement les solides par l'alcool, agiter les liquides avec le chloroforme, évaporer et reprendre par l'alcool. Les deux liquides alcooliques réunis sont mélangés à l'hydrate de plomb récemment précipité et filtré ; après quelque temps de contact, on filtre, s'il y a lieu on décolore avec le noir animal, et on évapore jusqu'à consistance de sirop. On épuise ce sirop par le chloroforme. Le liquide chloroformique est évaporé avec précaution ; il suffit de reprendre le résidu avec de l'alcool à 50° pour séparer les impuretés. On filtre, on évapore jusqu'à consistance de sirop et l'on fait la réaction avec l'acide sulfurique. L'acide sulfurique donne avec la digitaline une coloration rouge qui passe au vert-émeraude lorsqu'on ajoute de l'eau distillée. Cette réaction se produit encore avec 0,0002 de digitaline commerciale.

Il y a plusieurs autres réactions à côté de celle-ci pour déce- la digitaline, nous citerons parmi celles-ci : la réaction avec cide chlorhydrique, la réaction de Lafon, celle indiquée par ückiger. Pour faire la réaction physiologique on procède

de la même manière et quand on a évaporé pour la dernière fois l'alcool, on reprend le résidu par l'eau distillée et l'on injecte le liquide obtenu sans le filtrer de crainte que la digitaline qui est peu soluble dans l'eau ne se dépose sur le filtre.

En connaissant la sensibilité à la digitaline de quelques espèces animales, on pourrait même par des essais comparatifs arriver approximativement à une indication quantitative; ce serait un dosage par la méthode physiologique.

Expérience n° 49.

8 septembre 1893. Le contenu stomacal, l'estomac d'un chat intoxiqué avec 0,008 mgr. de digitaline sont traités par la méthode d'Homolle. La réaction chimique n'est pas bien nette, la solution n'a pas une coloration verte comme elle devrait avoir. *Bombinator igneus*. P. 7 gr.

2 h. 45. On injecte dans le sac lympathique d'un *Bombinator igneus* 1 cc. de ce même produit.

3 h. — Le cœur n'est pas impressionné.

3 h. 25. Cœur ralenti ne bat plus que toutes les 10".
L'animal a perdu un peu de sa vivacité.

4 h. 45. Animal complètement paralysé. Cœur ayant le ventricule arrêté en diastole. Les oreillettes continuent à battre.

Expérience n° 50.

29 août 1893. Le contenu stomacal et l'estomac d'un chat intoxiqué par la digitaline sont traités par la méthode d'Homolle. Réaction chimique nulle.
Bombinator igneus. P. 6 gr.

10 h. — Injection dans le sac lymphatique d'un *Bombinator* du même produit.

10 h. 30. Le cœur ne paraît pas impressionné.

11 h. — Animal vivace. Cœur ayant les contractions très fortes, rien d'autre appréciable.

11 h. 15. Cœur ralenti.

2 h. — Le cœur est toujours ralenti. Pas autrement influencé. Animal inerte.

4 h. — Le cœur continue à battre.

Expérience n° 51.

6 août 1893. Le contenu stomacal et l'estomac d'un lapin intoxiqué avec 0,020 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne sont traités par la méthode d'Homolle.
La réaction chimique est négative.
Le résidu injecté à un *Bombinator igneus* ne donne aucun résultat.

Expérience n° 52.

3 août 1893. Le contenu stomacal et l'estomac d'un lapin intoxiqué avec 0,030 de digitaline Homolle et Quevenne sont traités par la méthode d'Homolle.
La réaction chimique est négative. — Le résidu injecté à un *Bombinator igneus* ne donne aucun résultat.

Expérience n° 53.

31 août 1893. Les estomacs et le contenu stomacal de 4 rats blancs intoxiqués chacun avec 0,005 mgr. de digitaline sont traités par la méthode d'Homolle.
Réaction chimique nulle.
Une partie du produit injecté dans le sac lymphatique d'un *Bombinator igneus* ne donne aucun résultat.

Expérience n° 54.

12 août 1893. Les urines d'un chat intoxiqué avec 0,008 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.
La réaction chimique avec l'H_2SO_4, et l'eau distillée donne une coloration vert pâle.
3 h. — Injection de 2 cc. de ce même produit à un *Bombinator igneus*.
4 h. 30. Animal malade. — Il conserve ses mouvements quoique un peu diminués.
On découvre le cœur qui présente un péristaltisme manifeste, ventricule en systole ne se contractant presque plus. Oreillettes gorgées de sang. Deux ou trois contractions des oreillettes pour une ventriculaire.
4 h. 42. Le cœur s'arrête définitivement en systole ventriculaire.

Expérience n° 55.

16 septembre 1893. Les urines d'un chat intoxiqué avec 0,005 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.
Réaction chimique nulle.
Le même produit injecté à un *Bombinator* ne donne aucun résultat.

Expérience n° 56.

7 août. Les urines d'un cobaye intoxiqué avec 0,004 de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.
La réaction chimique est négative.
Le même produit injecté à un *Bombinator* ne donne aucun résultat.

Expérience n° 57.

15 septembre. Les urines d'un lapin intoxiqué avec 0,020 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.
La réaction chimique est *douteuse*. La coloration est tellement faible qu'on ne peut pas bien la distinguer.
2 h. 45. On injecte 2 cc. de ce même produit dans le sac lymphatique d'un *Bombinator igneus*.
3 h. — On découvre le cœur qui ne présente rien d'appréciable.
3 h. 45. Animal bien portant.

Expérience n° 58.

9 août 1893. Les urines d'un lapin intoxiqué avec 0,015 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle.
La réaction chimique est négative. Le même produit injecté à un *Bombinator igneus* ne donne aucun résultat.

Expérience n° 59.

2 août. Les matières vomies par un chat intoxiqué par voie hypodermique avec 0,006 mgr. de digitaline sont traitées par la méthode d'Homolle. On injecte dans le sac lymphatique d'un bombinator 2 cc. de ce produit.
L'animal ne s'en ressent nullement.

Expérience n° 60.

La salive d'un chat à qui on a préalablement établi une fistule salivaire et intoxiqué ensuite avec 0,010 mgr. de digitaline, est traitée par la méthode d'Homolle.
Le produit injecté à un *Bombinator* ne donne aucun résultat.

Expérience n° 61.

La salive d'un lapin, opéré de façon à pouvoir recueillir ce liquide, et intoxiqué avec 0,015 mgr. de digitaline est traitée par la méthode d'Homolle.
Le produit injecté à un *Bombinator* ne donne aucun résultat.

La digitaline n'étant éliminée en tant que digitaline d'une façon certaine et constante par aucun des animaux sur lesquels nous avons expérimenté, on pouvait encore se demander si pour les animaux insensibles cette substance ne serait peut-être pas retenue dans un organe comme le foie p. ex. ou bien si les tissus des espèces animales réfractaires à l'action de la

digitaline n'auraient peut-être pas le pouvoir de détruire, de neutraliser l'action de ce toxique.

Les travaux de Heger, de Schiff, de Jacques, de Bouchard, de Roger, de Gley, Munk, Galleiti, semblent avoir démontré que le foie sert à protéger l'organisme contre bon nombre d'intoxications et qu'il retient en grande partie les poisons charriés par la veine porte et en particulier les alcaloïdes végétaux, les sels de fer, de cuivre et d'ammonium.

Cette action du foie ne s'exerce pourtant pas indifféremment sur toutes les substances et en particulier nous savons par les expériences de Roger que la digitaline n'est nullement retenue par le foie.

M. le Dr P. Binet avait fait des expériences dans le but de savoir si un contact prolongé de la digitaline avec des tissus d'animal insensible à cette substance, tel que le rat, n'aurait pu détruire ou tout au moins diminuer la toxicité. M. Binet a bien voulu nous céder ces expériences, nous sommes heureux de pouvoir le remercier ici.

M. le Dr Binet a mis en contact pendant un certain temps des granules de digitaline Homolle et Quevenne avec du suc musculaire, avec du foie et des capsules surénales broyées avec de l'eau, avec du sang de rat. Il injecta ensuite ces granules à des cobayes. Les résultats furent toujours négatifs, c'est-à-dire que le contact n'a jamais diminué d'aucune façon le pouvoir toxique de la digitaline.

Expérience n° 62 (M. le Dr Binet).

Cobaye.

6 h. — 15 novembre 1892. Injection de 4 granules de digitaline Homolle et Quevenne.

Ces granules ont été en macération pendant 24 h. à l'étuve à 38° avec du suc aqueux exprimé à la presse des muscles de rat.

Trouvé mort le lendemain matin.

La même expérience fut faite avec du foie broyé dans l'eau et de même aussi avec des capsules surénales.

Le résultat a toujours été négatif en ce sens que la digitaline conserve ute sa toxicité.

Comme on le voit, la digitaline n'est pas retenue dans un or- ne spécial comme cela a lieu pour nombre d'autres substan- ². En outre, ce même toxique conserve toute son activité,

malgré un contact prolongé avec les tissus des organes d'un animal comme le rat, qui est très peu sensible à l'action de la digitaline.

IV. *Propriété anti-toxique du sang.*

La dernière hypothèse que l'on pouvait faire, toujours dans le sens de la destruction de la digitaline chez les animaux insensibles à ce toxique, était celle de savoir *si le sang de ces animaux insensibles n'exerçait peut-être pas un pouvoir anti-toxique vis-à-vis de la digitaline* et si l'injection de sang ou de sérum d'un animal insensible à un animal sensible n'aurait peut-être pu atténuer jusqu'à un certain point la sensibilité de celui-ci pour la digitaline, s'il y avait moyen; en un mot, de vacciner les animaux sensibles.

Ehrlich, dans un mémoire récent sur l'immunité que peuvent présenter les animaux vis-à-vis de la ricine et de l'abrine, deux toxialbumines végétales, arrive à la conclusion que les animaux rendus réfractaires à l'action de la ricine, par exemple, en leur faisant prendre des doses progressives de cette substance, doivent avoir dans leur sang une antitoxine qu'on pourrait appeler l'antiricine. Le sang de ces animaux, en effet, mélangé aux solutions de ricine en diminue beaucoup la toxicité. En outre, si on injecte de ce sang aux souris et aux lapins, il les rend, proportionnellement à l'immunité qu'il possède lui-même, réfractaires au poison ricinique. En nous inspirant de ce mémoire, nous avons voulu rechercher si le peu de sensibilité que présentaient certains animaux à l'action de la digitaline, n'aurait pas pu être due à un pouvoir antitoxique exercé sur ce poison par le sang de ces animaux.

Ces expériences n'étaient guère faisables qu'avec les rats ; car, comme nous l'avons vu plus haut, le sang des autres animaux insensibles à l'action de la digitaline (crapaud, couleuvre) exerce une action toxique par lui-même sur les autres animaux. Nous avons injecté chez des grenouilles du sang de rat, nous avons même transfusé du sang de rat dans la veine mésentérique des grenouilles, et quelque temps après, l'animal étant bien portant, on lui injecte une dose de digitaline suffisante pour tuer un animal normal. La mort est toujours survenue dans un temps à peu près égal, que l'animal ait reçu auparavant une injection, une transfusion de sang de rat, ou non.

M. le Dr P. Binet nous a communiqué des expériences qu'il avait déjà faites dans le même but sur le cobaye, et que, grâce à son obligeance, nous pouvons rapporter ici.

M. Binet, dans ses expériences, injecta d'abord du sérum de rat bien portant à un cobaye. L'injection de sérum fut très bien supportée, mais n'eut aucun effet sur la sensibilité du cobaye à l'action de la digitaline. Se basant alors sur les expériences d'Ehrlich, qui, pour éveiller le pouvoir antitoxique du sang vis-à-vis de la ricine, inocule ce toxique à l'animal réfractaire, M. Binet injecta au cobaye du sérum de rat intoxiqué par la digitaline. Le sérum ne fut pas toxique pour les cobayes, mais ceux-ci succombèrent à une injection de digitaline.

Toujours en se conformant aux expériences d'Ehrlich, qui, aussi en mélangeant le sang des animaux réfractaires aux solutions de ricine, a vu diminuer de beaucoup la toxicité de cette substance, M. Binet fit macérer à l'étuve pendant 24 heures des granules de digitaline avec du sérum de rat. Les granules injectés au cobaye amenèrent la mort de l'animal.

Nous allons répéter ici quelques expériences relatives à la vaccination et à l'immunité.

Expérience n° 63.

Grenouille rousse A. Poids 25 gr.

4 h. 20. 30 mai 1893. Injection dans le sac lymphatique de 0,0015 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

5 h. 10. L'animal a l'air malade. — On découvre le cœur qui est influencé. Contractions péristaltiques très fortes.

5 h. 20. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire, diastole des oreillettes.

Grenouille rousse B. Poids 23 gr.

Cette grenouille a reçu à 3 h. une injection sous-cutanée de 1. cc. de sang de rat.

4 h. 20. L'animal étant complètement normal on lui injecte dans le sac lymphatique 0,0015 mgr. de digitaline.

4 h. 50. L'animal semble influencé. On découvre le cœur qui présente les contractions péristaltiques.

5 h. 10. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire, diastole des oreillettes.

Expérience n° 64.

On injecte dans la veine mésentérique de 2 grenouilles du sang de rat défibriné. On arrive avec un peu d'attention à injecter ce

liquide dans la veine mésentérique des grenouilles en procédant de la façon suivante.

L'animal étant fixé sur une plaque de liège on met à nu la veine en ayant soin de la ménager.

Avec une pipette en verre très effilée et recourbée à angle droit dans laquelle on a introduit le sang ou le liquide qu'on veut injecter et après s'être assuré qu'il n'y a pas d'air dans ce liquide on l'introduit dans la veine au moyen d'une petite ouverture pratiquée dans sa paroi. On passe ensuite un fil que l'on serre après avoir retiré la pipette. Les grenouilles supportent en général très bien cette opération.

4 h. 45. Injection de 0,0015 gr. de digitaline Homolle et Quevenne à deux grenouilles l'une normale, l'autre ayant reçu du sang de rat dans la veine mésentérique.

5 h. 30. La grenouille opérée semble influencée; elle a l'air plus malade que l'autre qui sert de témoin.

5 h. 40. On découvre le cœur aux deux grenouilles.
Les contractions péristaltiques existent chez les 2 animaux.

5 h. 50. Le cœur s'arrête en systole chez la grenouille qui a reçu le sang de rat, pendant que le cœur de l'animal témoin continue à battre. — L'animal ayant reçu le sang de rat est complètement paralysé.

6 h. — Le cœur de l'animal témoin s'arrête aussi en systole ventriculaire, diastole des oreillettes. L'animal est moins vivace que normalement, mais encore excitable.

Expérience n° 65.

Grenouille rousse.

4 h. 30. 1er juin 1893. Injection de 0,001 gr. de digitaline Homolle et Quevenne à une grenouille ayant eu la veille à la même heure à peu près une injection intra-veineuse de sang de rat. L'animal est bien portant, semble normal.

5 h. 30. Léger degré de paralysie.

5 h. 45. Animal de plus en plus influencé. Reste immobile. Réagit faiblement quand on l'excite.

6 h. 10. L'animal est inerte. On découvre le cœur qui est influencé. Contractions péristaltiques.

6 h. 30. Le cœur s'arrête en systole ventriculaire, diastole auriculaire. Animal inerte.

Expérience n° 66 (due à M. le Dr Binet).

Cobaye femelle. Poids 425 gr.

5 h. 30. 22 sept. 1892. Injection à un cobaye adulte de 4 cc. de sérum de rat filtré (2 dans le péritoine et 2 sous la peau).
Animal bien portant.

4 h. 50. Injection sous-cutanée de 0,06 gr. d'extrait de digitale n° 6 du codex helvétique correspondant à peu près à 0,0015 gr. de digitaline Homolle et Quevenne.

6 h. — Rien d'appréciable.

Rien. Animal bien portant le 24 sept.

5 h. — Injection sous-cutanée de 0,10 d'ext. de digitale n° 6 corresp. à 0,003 mgr. de digitaline Homolle et Quevenne.

6 h. — Animal semble un peu influencé. Présente un peu d'obnubilation. Trouvé mort le lendemain.

Autopsie. — Le péritoine est sain. Rien de particulier.

Expérience n° 67 (due à M. le Dr Binet).

Cobaye mâle. Poids 430 gr.

5 h. — 24 sept. 1892. Injection sous-cutanée de 0,04 d'extrait de digitale n° 6 corresp. à 0,001 de digitaline Homolle et Quevenne. 25 et 26 sept. Animal bien portant.

5 h. — 28 sept. On injecte 4 cc. dont 2 cc. dans le péritoine et 2 cc. sous la peau de sérum filtré d'un rat qui a reçu le 26 sept. une injection sous-cutanée de 0,50 cent. d'extrait de digitale H. et Q.; le 27 il eut la même dose. Ce rat présentait du vertige, de l'incoordination, mouvements de manège, de la faiblesse des pattes postérieures.

29 sept. Le cobaye est bien portant. Le sérum n'a donc pas été toxique.

5 h. — On lui injecte 1 gr. d'extrait de digitale n° 26.

6 h. — L'animal meurt.

Expérience n° 68 (due à M. le Dr Binet).

Cobaye. Poids 350 gr.

4 h. 30. 4 octobre 1892. Injection sous-cutanée de 0,004 de digitaline Homolle et Quevenne. Ces granules dissoutes dans un peu d'eau ont été laissés en contact 24 h. avec du sérum de rat filtré (environ 2 cc.). Pendant environ 30 minutes on a maintenu le mélange à une température de 40° environ.

5 h. 30. Le cobaye présente de la dyspnée, affaiblissement. Trouvé mort le lendemain.

Expérience n° 69 (due à M. le Dr Binet).

Cobaye A.

h. — 15 novembre 1892. Injection sous-cutanée de 4 granules digitaline Homolle et Quevenne, après les avoir fait macérer pendant 24 h. à l'étuve à 38° dans du sang de rat défibriné. L'animal est trouvé mort le lendemain matin.

Le sang de rat, qui est un animal insensible à la digitaline, n'est pas toxique par lui-même, mais il ne donne pas du tout l'immunité aux animaux sensibles à l'action de la digitaline que ce sang vienne d'un animal à l'état normal ou bien d'un animal ayant subi l'intoxication par la digitaline dans le but de développer un *pouvoir anti-toxique*.

Si maintenant nous essayons de résumer les résultats obtenus à la suite de nos recherches et de tirer une conclusion, nous sommes forcé d'admettre qu'il existe pour certaines espèces une sorte d'immunité naturelle et d'insensibilité spéciale à l'action de la digitaline, tout en reconnaissant que la raison de cette immunité ne trouve pas son explication dans les diverses hypothèses que nous avons examinées.

C'est probablement un caractère qui paraît se rattacher à l'évolution même de l'espèce au même titre que tout autre attribut spécifique. Mais les causes qui ont amené cette adaptation spéciale nous échappent d'autant plus que, comme nous l'avons fait remarquer au début de ce chapitre, ce caractère appartient à des types fort dissemblables et ne se montre nullement en rapport avec le classement zoologique.

CONCLUSIONS

I. La digitaline exerce son action principale sur le cœur, mais à côté des symptômes cardiaques qui surviennent à la suite de son introduction dans l'organisme on observe chez certaines espèces animales et suivant les doses employées des symptômes secondaires tels que : le vomissement, la paralysie musculaire, les phénomènes nerveux.

II. Le vomissement produit par la digitaline est d'origine centrale.

III. La sensibilité des espèces animales appartenant à l'embranchement des vertébrés varie dans des limites très grandes.

IV. L'insensibilité présentée par quelques espèces animales à l'action de la digitaline est un phénomène absolument indépendant de tout classement zoologique.

V. Nous n'avons pas trouvé de relations appréciables entre la toxicité du sang de certaines espèces animales et l'immunité relative de celles-ci.

VI. La digitaline ne s'élimine très probablement pas en tant que digitaline, mais se décompose dans l'organisme, et cela aussi bien chez les animaux sensibles à l'action de ce toxique que chez ceux qui s'y montrent insensibles.

VII. D'après les expériences que nous a communiquées M. le Dr P. Binet, discutées dans notre mémoire, la digitaline ne perd pas son pouvoir toxique après macération à l'étuve avec divers tissus organiques appartenant à une espèce insensible à ce toxique. — On sait, d'autre part, d'après les travaux de Roger, que la digitaline n'est pas retenue dans le foie.

VIII. Le sang et le sérum des animaux insensibles à l'action de la digitaline n'exercent pas de pouvoir anti-toxique vis-à-vis de cette substance. Les animaux sensibles à l'action de la digitaline ne sont pas rendus réfractaires à ce toxique par l'injection du sérum appartenant à un animal insensible à cette substance.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'avons pas l'intention de donner ici une bibliographie complète sur la digitaline. Nous nous bornerons à citer les ouvrages et les mémoires que nous avons consultés particulièrement.

Bouchard. — *Leçons sur les autointoxications dans les maladies*, 1887.

David. — *Contribution à l'étude physiologique du chlorhydrate d'apomorphine*. Thèse inaugurale, 1875.

Dragendorff. — *Manuel de toxicologie*, p. 414.

Ehrlich. — *Untersuchungen über Immunität*. *Deutsche med. Woch.*, v. 32, p. 375, 1891.

Feltz et Ritter. — De l'action de la digitale comparée à celle des sels biliaires sur le pouls, la tension artérielle, la respiration, la température. *Archives des sciences médicales*, 1876.

Ratiolet et Cloez. — *Compte rendu de l'Académie des sciences*, 21 avril 1851.

Ubler. — *De l'emploi des injections sous-cutanées de digitaline*. Société de Thérapeutique, 1876.

VAN DER HEIDE. — Ueber die cumulative Wirkung der Digitaline und Helleborein. *Archiv für exp. path. und pharmac.* Band XIX, Heft 1 et 2, p. 125.

HEYER. — *Notice sur l'absorption des alcaloïdes dans le foie, les poumons, les muscles.* Bruxelles 1887.

E. HOMOLLE et G. HOMOLLE. — La digitaline au point de vue chimique, toxicologique et médico-légal. *Union médicale,* N° 79. — 4 juillet 1872.

KAUFMANN. — *Effets physiologiques de la digitaline amorphe, applications à la thérapeutique.*

LAFON. — Etude pharmacologique et toxicologique de la digitaline. *Annales d'hygiène,* Paris 1886, 3, t. XVI.

ANGELO MOSSO. — *Accademia dei Lincei,* 1888, volume IV, pag. 665.

UGOLINO MOSSO. — *Ricerche sulla natura del veleno che si trova nel sangue delle anguille.* Rendiconti dell'Acc. dei Lincei, 2 giug 1889.

NOTHNAGEL et ROSSBACH. — *Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique.*

PHISALIX et BERTRAND. — *Toxicité comparée du sang et du venin de crapaud commun considéré au point de vue de la sécrétion interne des glandes cutanées de cet animal.* Société de biologie, 12 mai 1893— janvier et février 1894.

PREVOST et BINET. — Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique du cytisus laburnum. *Revue médicale de la Suisse romande,* 15 sept. 1887.

J.-L. PREVOST. — Le groupe pharmacologique de la digitaline. *Revue médicale de la Suisse romande,* p. 415. 15 juillet 1883.

J.-L. PREVOST. — Essais pharmacologiques sur quelques préparations de la pharmacopée Helvétique. *Revue médicale de la Suisse romande,* 20 septembre 1893.

ROGER. — *Rôle du foie dans les intoxications.* Société de biologie, 13 février et 31 juillet 1886. — *Action du foie sur les poisons.* Thèse de Paris, 24 mars 1887. — *Toxicité de la digitale et de la digitaline.* Société de biologie, 26 janvier 1889.

SCHIFF. — Sur une nouvelle fonction du foie. *Archives des sciences physiques et naturelles,* 15 mars 1887.

O. SCHMIEDEBERG. Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandtheile der Digitalis purpurea. *Arch. für Exp. Poth. und Pharma.* III p. 16, 1875.

VULPIAN. — *Compte rendu de la Société de biologie,* 1854, p. 133.

VULPIAN. — *Id.* 1856, p. 124.

VULPIAN. — *Id.* 1864, p. 188.

TABLE DES MATIÈRES

Avant propos III
Travaux expérimentaux faits à Genève par J.-L. Prevost, ses collaborateurs et ses élèves antérieurement à la publication du présent volume V
P. Binet. Recherches sur l'élimination de quelques substances médicamenteuses dans l'air de l'expiration 1
J.-L. Prevost. Étude pharmacologique sur la créosote en combinaison oléique 32
P. Binet. Recherches pharmacologiques sur quelques uréthanes et sur la thio-urée 65
J.-L. Prevost. Essais pharmacologiques sur quelques préparations de la pharmacopée helvétique. Édition III 95
L. Matteoda. Influence du régime lacté sur l'élimination par les urines de l'acide sulfurique, des sels minéraux et des éthers organiques 171
P. Binet. Uréomètre à mercure simplifié 193
L. Scofone. Toxicité comparée de la digitaline sur quelques espèces animales 196